Série A, nº 2177
Nº d'ordre
3048

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Dimitri MARINOPOULOS

1re THÈSE. — Synthèse et actions physiologique et antibactérienne des dérivés aminés et hydroxylés du stilbène.

2e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Mme RAMART..... *Président*

MM. AUBEL..... } *Examinateurs*
MONNIER.. }

PARIS
J. PEYRONNET ET Cie, ÉDITEURS
33, Rue Vivienne, 33

1947

Série A, n° 2177
N° d'ordre
3048

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Dimitri MARINOPOULOS

1re THÈSE. — Synthèse et actions physiologique et antibactérienne des dérivés aminés et hydroxylés du stilbène.

2e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Mme RAMART..... *Président*

MM. AUBEL..... } *Examinateurs*
MONNIER.. }

PARIS
J. PEYRONNET ET Cie, ÉDITEURS
33, Rue Vivienne, 33

1947

Faculté des Sciences de l'Université de Paris

Doyen ..... M. J. CABANNES.

PROFESSEURS

L. BLARINGHEM	T	Botanique.
G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
C. MAUGUIN ..	T	Minéralogie.
A. DENJOY	T	Théorie des Fonctions.
L. LUTAUD	T	Géographie physique et géologie dynamique.
E. DARMOIS	T	Enseignement de Physique.
Robert LÉVY ..	T	Physiologie comparée.
Henri VILLAT ..	T	Mécanique des fluides et applications.
Ch. JACOB	T	Géologie.
P. PASCAL	T	Chimie générale.
M. FRÉCHET ..	T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.
Mme Ramart-Lucas.	T	Chimie organique.
H. BÉGHIN	T	Mécanique physique et expérimentale.
FOCH	T	Mécanique expérimentale des fluides.
PAUTHENIER ..	T	Electrotechnique générale.
DE BROGLIE ..	T	Théories physiques.
JOB	T	Chimie générale ....
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.
VILLEY	T	Mécanique appliquée.
COMBES	T	Physiologie végétale.
GARNIER	T	Géométrie supérieure.
PÉRÈS	T	Mécanique rationnelle.
HACKSPILL	T	Chimie minérale.
LAUGIER	T	Physiologie générale.
TOUSSAINT	T	Technique Aéronautique.
M. CURIE	T	Physique (P. C. B.).
G. RIBAUD	T	Hautes températures.
CHAZY	T	Mécanique analytique.
H. GAULT	T	Chimie appliquée.
CROZE	T	Physique théorique et physique céleste.
DUPONT	T	Théories chimiques.
LANQUINE	T	Géologie structurale et géologie appliquée.
VALIRON	T	Calcul différentiel et Calcul intégral.
BARRABÉ		Géologie structurale et géologie appliquée.
VAVON	T	Analyse et mesures chimiques.
G. DARMOIS ..	T	Mathématiques générales.
CHATTON	T	Biologie maritime.
AUBEL	T	Chimie biologique.
J. BOURCART ..		Géographie physique et Géologie dynamique.
Mme Joliot-Curie...	T	Physique générale et Radioactivité.
PLANTEFOL	T	Botanique.
CABANNES	T	Recherches physiques.
GRASSÉ	T	Zoologie (Evolution des êtres organisés).
PREVOST		Chimie organique.
BOULIGAND	T	Application de l'analyse à la Géométrie.
CHAUDRON	T	Chimie.
WYART		Minéralogie.
TEISSIER	T	Zoologie.
MANGENOT	T	Biologie végétale.
P. AUGER	T	Physique quantique et relativité.
MONNIER		Physiologie générale.
PIVETEAU		Géologie.
ROCARD	T	Physique.
H. CARTAN		Calcul différentiel.
SCHAEFFER	T	Physiologie des fonctions.
LAFFITTE		Chimie (P. C. B.).
LERAY		Mécanique théorique des fluides.
FAVART		Calcul des probabilités et Physique-Mathématique.
COULOMB	T	Physique du globe.
Mlle COUSIN ..		Biologie animale (P. C. B.) .....
CHRÉTIEN		Analyse et mesures chimiques.
DRACH		Evolution des êtres organisés.
CHATELET	T	Arithmétique et théorie des nombres.
EPHRUSSI	T	Génétique.
WURMSER	T	Biologie physico-chimique.
KASTLER		Physique.
BAUER	T	Chimie-Physique.
RIVIÈRE		Géologie (P. C. B.).
GAUTHERET		Biologie végétale (P. C. B.).
LUCAS		Physique.
MAX MORAND ..		Physique.
ARNULF		Optique appliquée.
A. THOMAS		Zoologie.
SOLEILLET		Physique.
FORTER		Mécanique expérimentale des fluides.
DANJON	T	Astronomie.
FROMAGEOT		Chimie biologique.
LAPORTE		Physique générale et Radioactivité.

Secrétaire ..... CH. MONIER.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A Madame RAMART-LUCAS

Professeur à la Faculté des Sciences

A Monsieur Jacques TREFOUEL

Membre de l'Institut
Directeur de l'Institut Pasteur

A Madame Th. J. TREFOUEL

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

A Monsieur Ernest FOURNEAU

Membre de l'Académie de Médecine

A MES PARENTS

Cette thèse a été effectuée au Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur de Paris où m'a accueilli Monsieur Ernest Fourneau à qui j'offre tous mes sentiments de gratitude pour m'avoir inspiré ce travail.

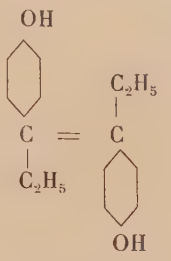
C'est avec un sentiment de profonde reconnaissance que je remercie Monsieur et Madame Jacques Tréfouël qui ont dirigé mes recherches.

Je dois remercier aussi tout particulièrement Mademoiselle G. Benoit pour son aide amicale et ses conseils qui m'ont été un précieux secours pendant mon séjour au Laboratoire.

Je remercie Monsieur D. Bovet, Monsieur J. Jacob et Monsieur G. Montézin qui ont effectué les essais et la rédaction de la partie physiologique de cette thèse. Je remercie également Mademoiselle Hamon, Mademoiselle Mousset et Mademoiselle Fournier, Monsieur Fournel et Monsieur Boyer qui, chacun dans son domaine, m'a apporté une aide précieuse.

INTRODUCTION

Depuis que Doods et ses collaborateurs (1) ont préparé le diéthylstilboestrol



et mis en évidence ses propriétés oestrogènes, les dérivés du stilbène ont fait l'objet de plusieurs travaux. Dans la plupart de ceux-ci on étudia l'activité oestrogène de dérivés obtenus par l'introduction de restes alcoylés sur la chaine éthylénique ou de groupements substituants dans les noyaux benzéniques. On observa ainsi : 1) le rôle important joué par les restes alcoylés dont la position optima est la position trans; 2) l'intervention particulièrement nette d'une fonction phénolique dans l'intensification de l'activité oestrogène.

Entre temps, il apparut que plusieurs substances de cette série jouissaient de propriétés antiseptiques et bactériostatiques sur les bactéries à gram négatif (2) (3).

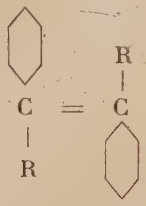
Heinemain (4), Kuhn et ses collaborateurs (5), Rhugli et Lang (6), étudièrent, sous cet aspect, des dérivés mono- et poly-aminés en positions diverses sur les noyaux benzéniques. Rubin (7) examina les dérivés stilbéniques possédant en 4 et 4' des restes OH, OCH_3, NH_2, COOH.

Les dérivés du stilbène possèdent donc des propriétés biologiques intéressantes dont certaines ont reçu des applications thérapeutiques. Il était intéressant de préparer de nouveaux dérivés de cette série. On sait que la substitution par des restes diéthylaminoalcoylés d'un des hydrogènes des fonctions hydroxylées et aminées a déjà fourni des résultats physiolo-

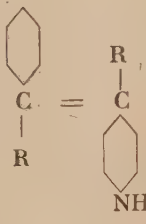
giques importants dans les séries les plus diverses : phénolique (9), naphtaléniques, pyridiniques, quinoléiniques (10). Ce sont de tels dérivés des aminostilbènes et des hydroxystilbènes (substitués ou non sur les carbones éthyléniques) que j'ai préparés et étudiés.

Dans la *partie chimique* de ce travail (chapitres I à VI) je décrirai la préparation des dérivés appartenant aux séries suivantes :

I. $(C_2H_5)_2\,N\,CH_2CH_2O$



II.

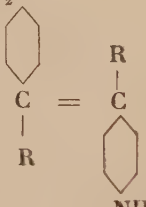


$NH\,CH_2CH_2N\,(C_2H_5)_2$

III.

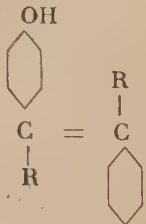
$NH\,CH_2CH_2N\,(C_2H_5)_2$

IV. $(C_2H_5)_2\,N\,CH_2CH_2O$



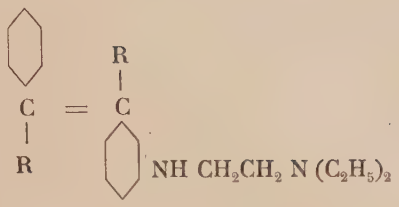
$NH\,CH_2CH_2N\,(C_2H_5)_2$

et

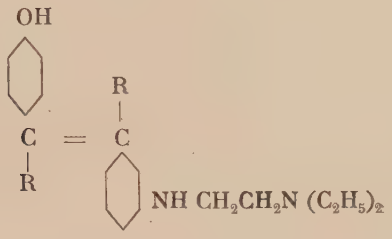


$NH\,CH_2CH_2N\,(C_2H_5)_2$

V. $(C_2H_5)_2\ N\ CH_2CH_2O$



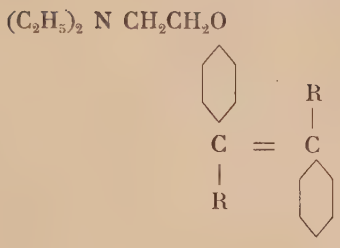
et OH



Dans la *partie pharmacodynamique* (chapitres VII et VIII) j'exposerai les tests auxquels ces substances ont été soumises en vue de déterminer leurs propriétés bactériologiques et leur activité antifibrillante.

CHAPITRE PREMIER

Série des dérivés du 4-Hydroxystilbène substitués ou non



Méthodes générales

Je me suis adressé, pour la préparation de ces corps, à la méthode générale suivante :

a) Préparation du chlorure de phénylacétyle à partir de l'acide phénylacétique.

b) Réaction de ce chlorure d'acide sur l'anisol (Friedel-Craft) et obtention de la méthoxydésoxybenzoine (12).

c) Dans le cas du stilbène simple (R = H) la réduction directe de la méthoxydésoxybenzoine par l'amalgame de sodium à 3 % conduit au carbinol (13). Dans les autres cas, j'ai d'abord fixé un radical alcoyle (R = CH_3, C_2H_5; $CH(CH_3)_2$) par l'éthylate de sodium et l'halogènure d'alcoyle correspondant (14).

d) Par une réaction de Grignard (15) j'ai obtenu le carbinol :

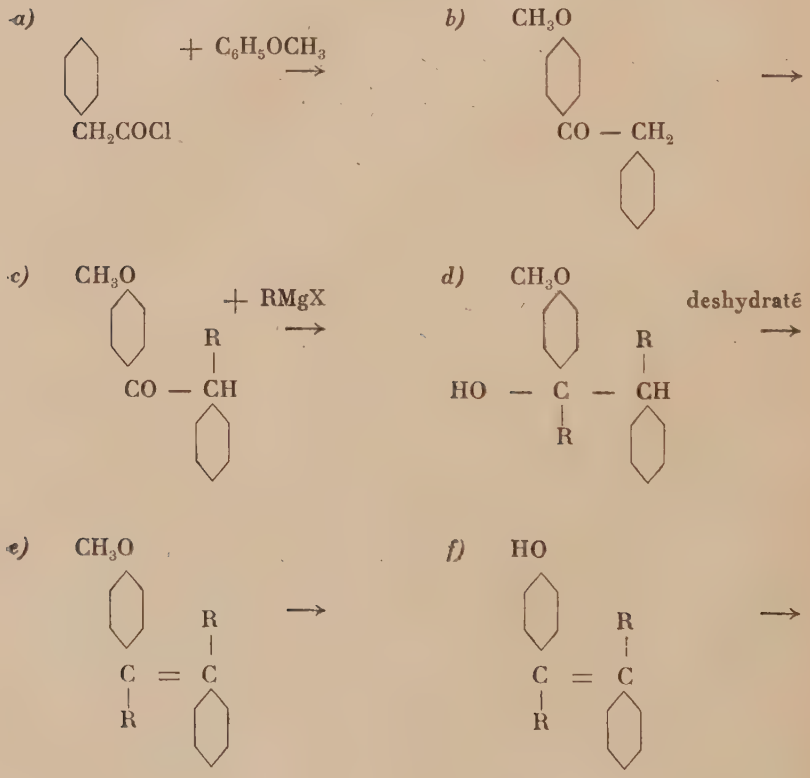
e) La deshydratation du carbinol a été effectuée au moyen de l'acide p-toluènesulfonique (16).

f) La déméthylation par le chlorhydrate de pyridine (17).

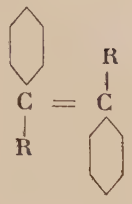
g) Enfin le chauffage en tube scellé du phénol obtenu avec le diéthylaminochloréthane (ou diéthylaminochloropropane) en présence d'éthylate de sodium, m'a permis de fixer la chaîne aminée (8).

Les chlorhydrates et iodométhylates des corps ainsi préparés ont été obtenus selon les méthodes classiques de la chimie organique.

La suite des réactions peut être représentée par les schémas :

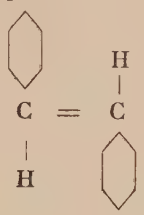


g) $(C_2H_5)_2N\ CH_2CH_2O$



Préparation du 4'-diéthylaminoéthoxystilbène (2515 CT)

$(C_2H_5)_2\ N\ CH_2CH_2O$



a) *Chlorure de phénylacétyle.*

acide phénylacétique (PM : 136) ...	68 g.
chlorure de thionyle (PM : 119) ...	90 g.

Dans un ballon de 500 cm³ muni d'un réfrigérant ascendant on introduit l'acide phénylacétique et le chlorure de thionyle. On chauffe pendant trois heures au bain-marie puis on distille dans le vide. Les portions qui distillent avant 102° se composent de chlorure de thionyle. Les portions qui distillent à 102° sous 15 mm. forment le chlorure d'acide.

Rendement : 65 g.

b) *4-méthoxy-désoxybenzoine.*

chlorure de phénylacétyle (PM : 154,5)	50 g.
anisole (PM : 108)	40 g.
sulfure de carbone	200 cm³
chlorure d'aluminium	40 g.

Dans un ballon à deux tubulures avec réfrigérant ascendant, on mélange le chlorure d'acide et le sulfure de carbone, puis on ajoute par petites quantités le chlorure d'aluminium pulvérisé. L'addition est terminée en 45 minutes. On laisse reposer pendant la nuit. On chauffe ensuite au bain-marie pendant 1/2 heure environ jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'acide chlorhydrique. Le mélange est alors versé sur de la glace. On décante; la couche de sulfure de carbone est lavée avec une solution de soude 2N, puis décantée et séchée sur du sulfate de sodium sec. On chasse le solvant. Le résidu qui se prend en masse est purifié par recristallisation dans l'alcool absolu.

F : 76°. Rendement : 38 g.

c) 1-*phényl* 2-(4-*méthoxyphényl*) *éthanol.*

4-méthoxy-désoxybenzoine (PM : 226)	30 g.
amalgame de sodium à 3 %	600 g.
alcool absolu	800 cm³

La 4-méthoxy-désoxybenzoine est dissoute dans l'alcool et l'on ajoute l'amalgame de sodium par petites portions en prenant soin de ne pas laisser monter la température. Lorsque la réaction est terminée on neutralise par l'acide acétique. Après avoir décanté le mercure l'alcool est chassé. On ajoute de l'eau et l'on extrait par l'éther. La solution éthérée est séchée sur du sulfate de sodium sec, filtrée puis l'éther est éliminé. Recristallisé dans le benzène ce corps fond à 68°.

Rendement 25 g.

d) 4-*méthoxystilbène.*

1-phényl 2-(4-méthoxyphényl) éthanol	25 g.
acide p-toluènesulfonique	4 g.

On chauffe pendant une heure au bain d'huile à 120-125° en agitant souvent. Deux couches se forment. On laisse refroidir et on reprend par de l'eau et de l'éther. On lave la solution éthérée à la soude diluée puis à l'eau. On sèche sur du sulfate de sodium sec et chasse l'éther. On recristallise dans l'isopropylcétone.

F : 136°. Rendement 16 g.

e) 4-*hydroxystilbène.*

4-méthoxystilbène	16 g.
chlorhydrate de pyridine	15 g.

On chauffe au bain d'huile à 220-225° pendant 6 heures. On reprend par de l'eau et de l'éther. On lave la solution éthérée à l'eau. On sèche sur du sulfate de sodium sec et chasse l'éther. On recristallise dans l'alcool absolu.

F : 95°. Rendement : 10 g.

f) 4-*diéthylamino-éthoxystilbène.*

4-hydroxystilbène	7 g.
sodium	1,4 g.
alcool absolu	50 cm³
chlorhydrate de diéthylaminochloréthane	6 g.

On chauffe en tube scellé à 140° pendant 15 heures. Après refroidissement, on essore le chlorure de sodium et on le lave avec une petite quantité d'alcool que l'on joint au premier filtrat. On chasse l'alcool au bain-marie dans le vide. On reprend par de l'eau et extrait à l'éther. On acidifie par l'acide chlorhydrique dilué et on enlève à l'éther les corps neutres. Dans la solution aqueuse chlorhydrique on précipite la base par une solution de soude diluée et extrait à l'éther. On sèche sur du sulfate de sodium sec et chasse l'éther. On distille.

Eb : 235°/1 mm. Rendement : 3,6 g.

Après distillation la base cristallise.

F : 74°.

Dosage de la base :

Subst. 0,790 ClH N Calc. 2,57 cm³
Tr. 2,28 cm³ (tournesol)

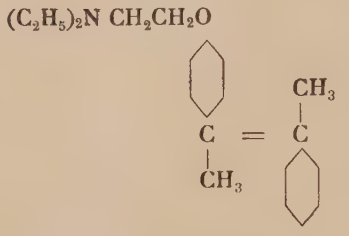
Le *chlorhydrate* se prépare par concentration de la solution chlorhydrique et recristallisation du résidu dans l'éther de pétrole.

F : 214-215°.

L'*iodométhylate* (2514 CT) se prépare en ajoutant de l'iodure de méthyle et de l'éther anhydre. Faire recristalliser dans l'éther anhydre.

F : 145-146°.

Préparation du 4-diéthylaminoéthoxy αα'-diméthylstilbène (2483 CT)



a) *α-méthyl 4-méthoxy désoxybenzoine.*

4-méthoxydésoxybenzoine (PM : 226)	35 g.
sodium	4,8 g.
alcool absolu	170 cm³
iodure de méthyle (PM : 142)	35 g.

Chauffer au bain-marie à reflux pendant 5 heures. Chasser l'alcool au bain-marie dans le vide. Reprendre par de l'eau. Extraire à l'éther. Sécher sur du sulfate de sodium sec. Chasser l'éther. Distiller.

Eb : 228°/1 mm. Rendement : 40 g.

b) 1-*phényl* 2-(4-*méthoxyphényl*) αα'-*diméthyléthanol.*

Réaction de Grignard :

iodure de méthyle (PM : 142)	23 g.
magnésium (PM : 24)	4 g.
éther anhydre	100 cm³

Ajouter :

α-méthyl 4-méthoxydésoxybenzoine (PM : 240)	35 g.
éther anhydre	100 cm³

Laisser 24 heures en contact. Précipiter sur glace + ClH

(100 cm³). Décanter; extraite à l'éther. Sécher sur du sulfate de sodium sec. Chasser l'éther. Distiller.

Eb : 190-192°/1 mm. Rendement : 30 g.

c) 4-*méthoxy* αα'-*diméthyl stilbène* (voir p. 8, § *d*).

Déshydratation par l'acide p-toluènesulfonique.

1-phényl 2-(4-méthoxyphényl) αα'-diméthyléthanol ..	30 g.
acide p-toluènesulfonique	5 g.

Distiller.

Eb : 205-207°/13 mm. Rendement : 21 g.

d) 4-*hydroxy* αα'-*diméthylstilbène* (voir p. 9, § *e*).

4-méthoxy αα'-diméthylstilbène	20 g.
chlorhydrate de pyridine	20 g.

Eb : 210°/1 mm. Rendement : 15 g.

e) 4-*diéthylaminothoxy* αα'-*diméthylstilbène* (voir p. 9, § *f*).

4-hydroxy αα'-diméthylstilbène	10 g.
sodium	2,5 g.
alcool absolu	100 cm³
chlorhydrate de diéthylaminochloréthane	7,6 g.

Distiller.

Eb : 235-238°/9,7 mm. Rendement : 5,7 g.

Dosage de la base :

Subst. 0,940 ClH N Calc. 2,87 cm³
Tr. 2,80 cm³ (tournesol)

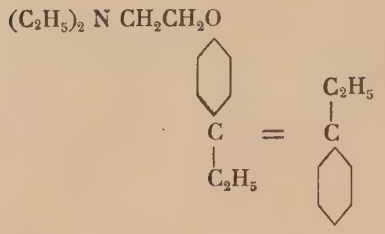
Chlorhydrate. — Après recristallisation dans l'éther de pétrole :

F : 176°.

Iodométhylate (2510 CT). — Après recristallisation dans l'alcool isopropylique :

F : 158°.

Préparation du 4-diéthylaminoéthoxy αα'-diéthylstilbène (2481 CT)



a) *Chlorure de phényléthylacétyle.*

acide phényléthylacétique	152 g.
chlorure de thionyle	200 g.

Chauffer pendant 3 heures au bain-marie. Distiller.

Eb : 102°/15 mm. Rendement : 120 g.

b) 4-*méthoxy* α-*éthyl désoxybenzoine* (voir p. 7, § *b*).

chlorure de phényléthylacétyle (PM : 182,5) ..	91 g.
anisol (PM : 108)	62 g.
sulfure de carbone	300 cm³
chlorure d'aluminium	62 g.

Faire recristalliser dans l'alcool à 90°.

F : 74°. Rendement : 117 g.

c) 1-*phényl* 2-(4-*méthoxyphényl*) αα'-*diéthyléthanol.*

Réaction de Grignard :

bromure d'éthyle (PM : 109)	22 g.
magnésium	5 g.
éther anhydre	100 cm³

Ajouter :

α-éthyl 4-méthoxydésoxybenzoine	51 g.
éther anhydre	100 cm³

Faire recristalliser dans l'alcool à 90°.

F : 70°. Rendement : 60 g.

d) 4-*méthoxy* αα'-*diéthylstilbène* (voir p. 8, § *d*).

1-phényl 2-(4-méthoxyphényl) αα'-diéthyléthanol	60 g.
acide p-toluènesulfonique	10 g.

Faire recristalliser dans l'alcool à 70°.

F : 47°. Rendement : 31 g.

e) 4-*hydroxy* αα'-*diéthylstilbène* (voir p. 9, § *e*).

Déméthylation par le chlorhydrate de pyridine.

4-méthoxy αα'-diéthylstilbène	37 g.
chlorhydrate de pyridine	37 g.

Eb : 220°/1 mm. Rendement : 25 g.

f) 4-*diéthylamino éthoxy* αα'-*diéthylstilbène* (voir p. 9, § *f*).

4-hydroxy αα'-diéthylstilbène	23 g.
sodium	2,5 g.
alcool absolu	100 cm³
chlorhydrate de diéthylaminochloréthane	15,5 g.

Eb : 240-245°/5 mm. Rendement : 12 g.

Dosage de la base :

Subst. 1.604 g. ClH N Calc. 4,57 cm³
Tr. 4,50 cm³ (tournesol)

Chlorhydrate. — Faire recristalliser dans l'hexane : aiguilles :

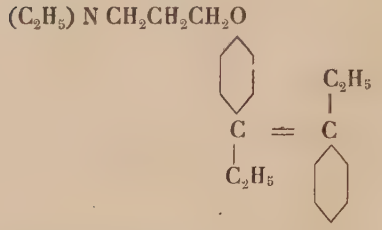
F : 195°.

Iodométhylate (2841 CT). — Faire recristalliser dans l'alcool isopropylique :

F : 239°.

Préparation du 4-diéthylamino-propoxy αα'-diéthylstilbène (2589 CT)

(voir p. 9, § *f*)



4-hydroxy αα'-diéthylstilbène	18 g.
sodium	1,6 g.
alcool absolu	50 cm³
diéthylaminochloropropane (PM : 149,5)	10,2 g.

Eb : 178-180°/1 mm. Rendement : 11 g.

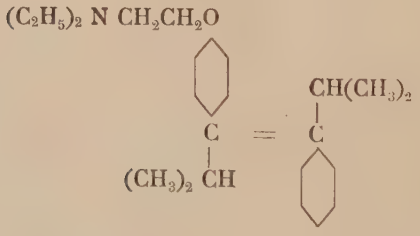
Dosage de la base :

Subst. 0,457 ClH N Calc. 1,2 cm³
Tr. 1,15 cm³ (tournesol)

Chlorhydrate. — Après recristallisation dans l'éther de pétrole, aiguilles incolores hygroscopiques :

F : 172°.

Préparation du 4-diéthylamino éthoxy αα'-di-isopropylstilbène (2513 CT)



a) *α-isopropyl 4-méthoxy désoxybenzoine* (voir p. 10, § *a*).

4-méthoxy-désoxybenzoine	60 g.
alcool absolu	600 cm³
sodium	6,9 g.
bromure d'isopropyle (PM : 123)	50 g.

Le produit cristallise. Faire recristalliser dans l'alcool à 90°.

F : 71°. Rendement : 50 g.

b) 1-*phényl* 2-(4-*méthoxyphényl*) *αα'-di-isopropyléthanol* (voir p. 10, § *b*).

Réaction de Grignard :

bromure d'isopropyle	20 g.
magnésium	4 g.
éther anhydre	100 cm³

Ajouter :

α-isopropyl 4-méthoxy-désoxybenzoine	40 g.
éther anhydre	100 cm³

Le produit cristallise. Faire recristalliser dans l'éther de pétrole.

F : 66°. Rendement : 30 g.

c) 4-*méthoxy αα'-di-isopropylstilbène* (voir p. 8, § *d*).

1-phényl 2-(4-méthoxyphényl) αα'-di-isopropyl-éthanol	23 g.
acide p-toluènesulfonique	6 g.

Faire recristalliser dans l'alcool isopropylique.

F : 72°. Rendement : 15 g.

d) 4-*hydroxy αα'-di-isopropylstilbène* (voir p. 9, § *e*).

4-méthoxy αα'di-isopropylstilbène	13 g.
chlorhydrate de pyridine	15 g.

Faire recristalliser dans l'alcool absolu.

F : 142°. Rendement : 10 g.

e) 4-*diéthylaminoéthoxy* αα'-*di-isopropylstilbène* (voir p. 9, § *f*).

4-hydroxy αα'-di-isopropylstilbène	7 g.
sodium	1,8 g.
alcool absolu	50 cm³
chlorhydrate de diéthylaminochloréthane	6,5 g.

Distiller.

Eb : 220°/1 mm.

Après distillation la base cristallise. La recristalliser dans l'éther anhydre et l'alcool isopropylique.

F : 38°. Rendement : 5 g.

Dosage de la base :

Subst. 0,850 ClH N Calc. 2,24 cm³
Tr. 2,23 cm³ (tournesol)

Chlorhydrate. — Après recristallisation dans l'éther anhydre : Plaquettes :

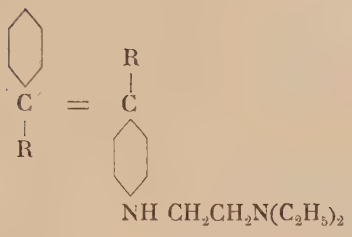
F : 146°.

Iodométhylate (2514 CT). — Après recristallisation dans l'alcool isopropylique :

F : 125-126°.

CHAPITRE II

Série des dérivés du 4'-Aminostilbène substitués ou non



Méthodes générales

A quelques modifications près les méthodes générales de préparation sont celles décrites dans le chapitre précédent. Mais c'est pour cette série de corps que j'ai eu la possibilité d'étudier tout spécialement la réaction de Friedel et Craft, ainsi que la réduction par le nickel de Raney. Je donne ici le résumé de mes observations.

Réaction de Friedel-Craft

Pour effectuer le premier stade de la synthèse du premier corps de cette série (R = H) j'ai obtenu directement le 4'-nitrostilbène en appliquant la méthode décrite par Hewitt et Lewcock (18) qui consiste à chauffer en tube scellé pendant 6 heures l'acide 4-nitrophénylacétique avec le benzaldéhyde.

Pour les homologues supérieurs j'ai dû passer par l'intermédiaire de la nitro-désoxybenzoine. La préparation de cette dernière peut se faire de deux façons différentes :

1) nitration de la désoxybenzoine (19).

2) action du benzène (20) sur le chlorure d'acide nitré (21).

La première méthode semblait à première vue la meilleure. J'ai dû cependant l'abandonner parce qu'elle m'a donné des rendements de l'ordre de 15 %, alors que, par la seconde méthode, j'ai pu obtenir des rendements de 50 à 60 % selon l'alcoyle; cette dernière méthode, employée de façon courante en chimie organique, n'est autre que la *réaction de Friedel-Craft*. Toutefois j'en ai modifié certains détails, ce qui m'a permis d'obtenir de meilleurs rendements en diminuant la resinification. La formation des résines est due, je le suppose, à l'élévation de la température qui se manifeste au début de la préparation en certains points de la masse.

Deux moyens pallient à cet inconvénient : le refroidissement extérieur et une forte agitation.

J'ai procédé de la manière suivante : dans un ballon à trois tubulures on verse la solution de chlorure d'acide nitré dans le benzène (excès de benzène) qui, dans cette série, sert et de solvant et de réactif. Le ballon est muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant ascendant. On ajoute le chlorure d'aluminium pulvérisé par petites quantités en refroidissant le ballon par un mélange réfrigérant tout en maintenant une forte agitation. L'addition du chlorure d'aluminium se termine en 45 minutes.

L'agitation est maintenue pendant 3 heures encore, après quoi on laisse reposer pendant une nuit.

Le lendemain matin, on chauffe au bain-marie en agitant à nouveau pendant 30 minutes. On verse ensuite le produit de la réaction sur un mélange de glace pilée et d'acide chlorhydrique concentré. Le benzène est entraîné à la vapeur. Après refroidissement on extrait par de l'éther contenant 5 % d'alcool absolu.

On chasse l'éther et l'alcool dans le vide. On laisse reposer le résidu pendant 24 heures dans un dessiccateur, dans le vide, où le produit cristallise. On fait recristalliser dans l'alcool à 90°.

Réduction catalytique par le nickel de Raney

Pour la réduction de la fonction nitrée j'ai essayé plusieurs méthodes et en particulier le chlorure stanneux (23), l'aluminium activé (24), le sulfate ferreux (25), etc. Tous ces

procédés demandent une longue préparation et donnent des rendements de beaucoup inférieurs à la méthode que finalement j'ai adoptée : la réduction catalytique par le Nickel de Raney.

Ici la nature du solvant influence beaucoup les rendements et la durée de la réaction. La bibliographie indique les solvants organiques comme étant les meilleurs, spécialement l'acétate d'éthyle et l'alcool absolu (26). J'ai essayé ces deux derniers; le premier, contrairement à mon attente, empêche complètement la réaction et j'ai dû l'abandonner; le second m'a permis d'obtenir l'amine, mais la réaction dure 3-4 heures et demande une température et une pression assez élevée. Enfin vers la fin de mon travail et guidé par une référence récente (37) j'ai utilisé l'acide acétique que j'avais jusqu'ici écarté à cause de sa réactivité sur le nickel.

Cette dernière méhode m'a donné des résultats excellents et m'a permis de procéder en un temps extrêmement réduit (une heure au maximum) sans chauffage et sans pression.

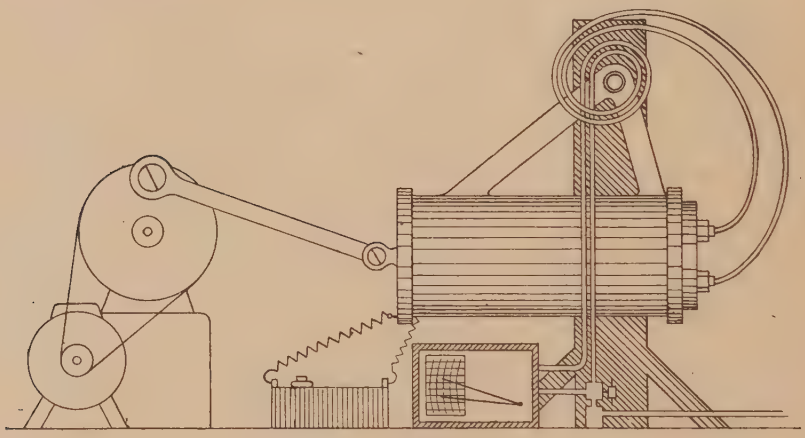
Je suppose que cette accélération de l'hydrogénation peut être attribuée à la formation d'une certaine quantité d'hydrogène naissant due à une réaction secondaire entre le nickel et l'acide acétique. On constate en effet une élévation assez importante de la température lors du mélange de la solution de benzoine dans l'acide acétique et du nickel en suspension dans le même solvant. Cette élévation de température est nettement distincte de celles beaucoup plus faibles que l'on peut constater au moment, d'une part, de la dissolution de la benzoine dans l'acide acétique et, d'autre part, du mélange acide acétique-nickel. Quand on utilise l'alcool comme solvant on constate également une certaine élévation de température mais d'intensité beaucoup plus faible. Elle doit être due à de petites quantités d'hydrogène contenu dans le nickel (28).

I. — Solvant : alcool absolu

J'ai tout d'abord essayé de procéder sans pression ni chauffage. La réduction se faisant très lentement j'ai tenté de l'accélérer en élevant la température jusqu'à 90°, puis en opérant sous pression. Finalement je me suis arrêté aux conditions suivantes.

On fait une solution saturée de la benzoine dans l'alcool

absolu et on ajoute poids égal de nickel de Raney préparé comme suit. Dans 110 cm³ de lessive de soude concentrée on ajoute, par petites portions, 15 g. d'alliage de nickel et d'aluminium. On chauffe pendant 1/2 heure au bain-marie. On décante la soude, on lave 5 fois à l'eau (réaction neutre au tournesol) puis 5 fois à l'alcool absolu. La pression optimum d'hydrogène se situe entre 80-90 kg. Cette pression étant établie, on commence à chauffer; lorsque la température atteint 90-100° on met en route l'agitateur. Avec l'aide d'un appareil enregistreur on contrôle les variations de la température et de la pression. On remarque toujours, au début de l'agitation, une brusque baisse de la pression accompagnée d'une élévation de température, dues, je suppose, à l'adsorption de l'hydrogène sur le nickel. On maintient la température dans les limites signalées. Lorsque la pression est stable, on arrête l'agitation et le chauffage. Après refroidissement on essore le nickel; on chasse l'alcool dans le vide et on traite le produit selon les méthodes habituelles.



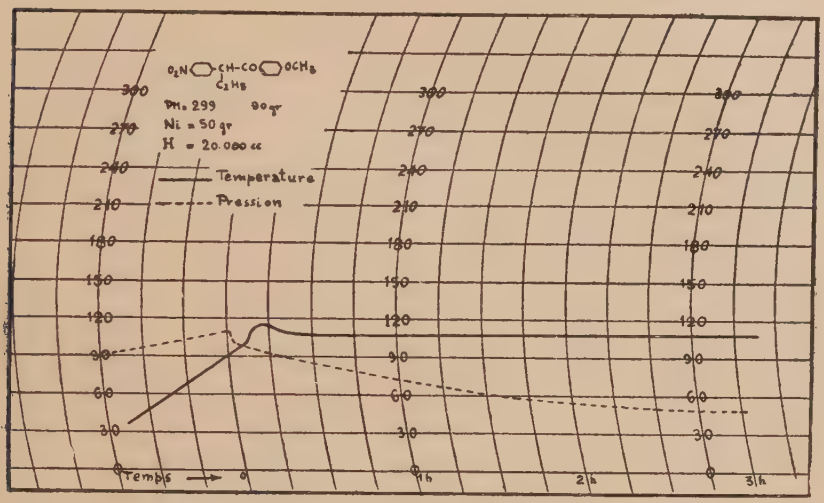
Appareil d'hydrogénation sous pression

Etude des courbes.

L'étude des courbes données par l'appareil enregistreur présente un double intérêt : elles permettent de suivre l'évolution de la réaction; de plus, elles donnent les valeurs numé-

riques qui permettent de calculer la quantité d'hydrogène consommée.

a) *La courbe de pression* monte tout d'abord verticalement (ceci correspond à la charge de l'appareil) ; elle s'élève ensuite selon une droite dont la pente est plus ou moins accentuée en fonction de la rapidité d'élévation de la température. Puis elle change brusquement de direction pour descendre presque verticalement; ce crochet caractéristique correspond au phénomène normal de tout début de réduction. La courbe présente ensuite sa concavité dirigée vers les Y positifs et tend à prendre l'allure d'une courbe de saturation à tangente horizontale.



b) *La courbe de température* croît d'abord selon une droite pendant l'élévation de température sans agitation. Elle présente un crochet correspondant à la courbe de pression et dû au même phénomène mais dirigé en sens inverse. Elle se stabilise ensuite selon une droite à peu près horizontale.

Pour calculer le volume d'hydrogène consommé on lira successivement le point de pression maximum p_1 au début de l'agitation et la température correspondante t_1. On calculera alors le volume V_1 d'hydrogène introduit dans l'autoclave et occupant le volume résiduel v, d'après la formule :

$$V = v \times p_0 \qquad p_1 = p_0 (1 + at)$$

$$V_1 = \frac{p_1}{1 + at} v$$

L'opération une fois terminée on se trouve à une pression p_2 et à une température t_2. On calculera de même le volume V_2

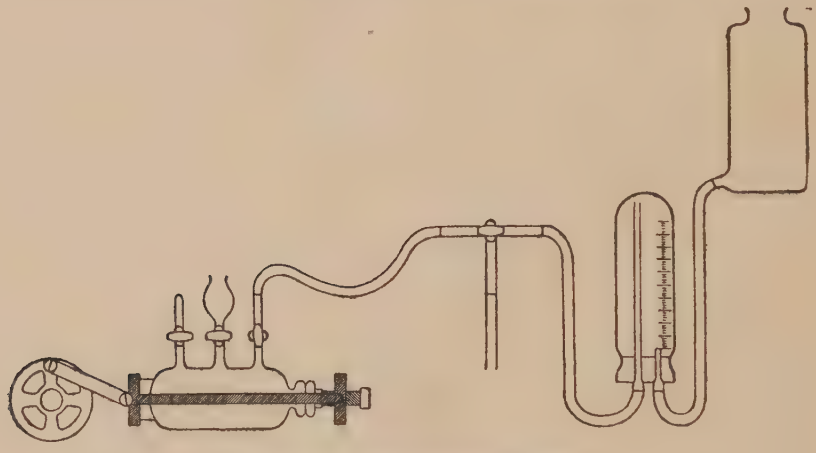
$$V_2 = \frac{p_2}{1 + at_2}$$

La différence $V_1 - V_2$ donnera le volume H d'hydrogène consommé :

$$H = V_1 - V_2 = \left(\frac{p_1}{1 + at_1} - \frac{p_2}{1 + at_2} \right) v$$

II. — Solvant : acide acétique

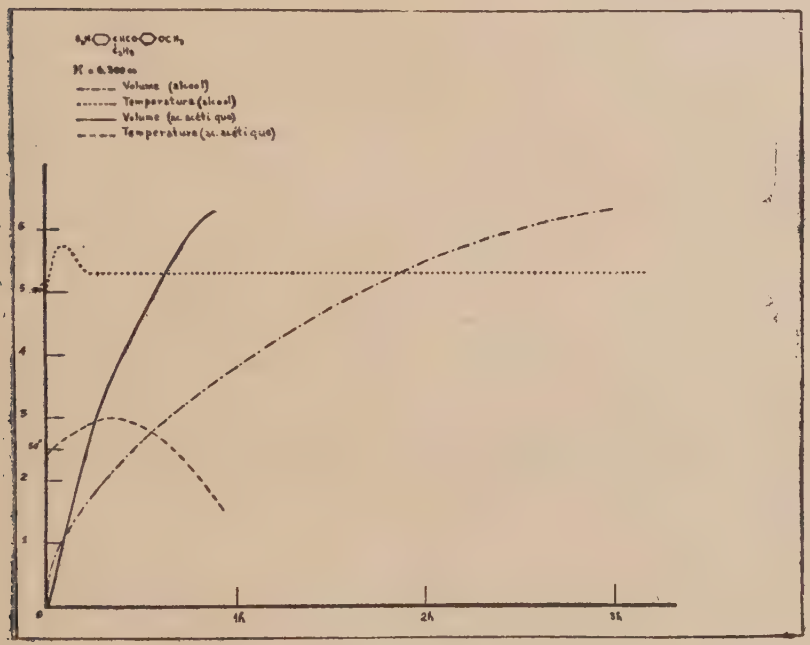
On prépare une solution à 30% de la benzoine dans l'acide acétique cristallisable. On ajoute la même quantité de nickel de Raney dans 10 % d'acide acétique.



Appareil d'hydrogénation sans pression

La température monte jusu'à 50°. On agite et on fait passer de l'hydrogène sans faire intervenir la pression. Pendant les premières minutes de l'agitation, on constate encore une légère augmentation de la température qui décroît ensuite jus-

qu'à la fin de la réduction. Après l'arrêt de l'absorption on essore le nickel, on chasse l'acide acétique dans le vide à 50°-60°. On reprend l'acétate formé avec de l'eau contenant 2 % d'acétate de sodium; on extrait à l'éther; on lave les extraits éthérés avec une solution aqueuse à 2% d'acétate de sodium. Puis on extrait avec de l'acide chlorhydrique à 2 % et on neutralise par une solution saturée d'acétate de sodium jusqu'à ce qu'il ne précipite plus d'amine. On extrait l'amine par de l'éther et on fait recristalliser.

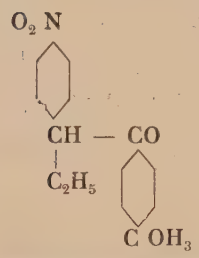


Sur ce graphique on a transposé à la même échelle la courbe enregistrée par l'appareil d'hydrogénation sous pression (solvant alcool) et la courbe obtenue avec l'appareil à pression ordinaire (solvant acide acétique). Il ressort nettement l'avantage de ce dernier procédé.

Il faut ajouter que parmi les poisons spécifiques des hydrogénations catalytiques effectuées dans ce travail, se trouve la soude caustique. Depuis que je n'ai plus utilisé qu'un catalyseur libre de toute trace de NaOH j'ai obtenu de bien meilleurs résultats.

Une autre remarque importante (28) (p. 369) est que les produits substitués en position para sont hydrogénés avec une rapidité considérablement plus grande que ceux qui sont substitués en position meta. Cette différence de vitesse varie entre le tiers et le quart du temps demandé pour toute la réaction.

L'influence des différents solvants utilisés pour l'hydrogénation caralytique avec le Ni de Raney ressort bien dans le tableau suivant :

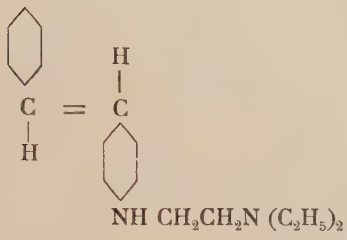
Formule	*Solvant*	*Pourcentage*
	acétate d'éthyle	0
	alcool	65-66 %
	alcool + trace NaOH	50-52 %
	acide acétique	70-80 %

***

Pour la déshydratation, j'ai modifié la méthode appliquée dans la série précédente en chauffant simplement au bain d'huile à 180-200° pendant 10 minutes et en distillant le produit (29).

Enfin j'ai fixé la chaine aminée par chauffage, en tube scellé à 140° pendant 15 heures, l'aminostilbène correspondant avec la quantité théorique de diéthylaminochloréthane ou de diéthylaminochloropropane.

Préparation du 4'-diéthylaminoéthylaminostilbène (2566 CT)



a) *acide 4'-nitrophénylacétique.*

acide phénylacétique	100 g.
acide sulfurique conc.	400 cm³

Ajouter :

acide sulfurique conc.	100 cm³
acide nitrique (d 1,52)	36 cm³

Dans un ballon à trois tubulures muni d'un agitateur mécanique et d'une ampoule à brome, dissoudre l'acide phénylacétique dans l'acide sulfurique. Refroidir par un bain de glace et de sel. Ajouter goutte à goutte le mélange sulfonitrique; maintenir la température entre 0 et 10°. Laisser reposer une nuit. Le lendemain verser sur glace. Essorer. Faire recristalliser dans de l'eau bouillante, puis dans l'alcool à 70°.

F : 153°. Rendement : 115 g.

b) *4'-nitrostilbène* (18).

acide 4'-nitrophénylacétique	30 g.
benzaldéhyde	19 g.

Chauffer en tube scellé à 210° pendant 6 heures. Essorer. Faire recristalliser dans l'acide acétique.

F : 125°. Rendement : 21 g.

Dosage N % : Calc. 6,22
Tr. 6,01

c) 4'-*aminostilbène* (voir. p. 19).

4'-nitrostilbène	20 g.
alliage Ni Raney	20 g.
alcool absolu	200 cm³

H consommé 4,2 litres. Durée de la réaction 4 heures. Pression 80 kg. Faire recristalliser dans l'alcool à 90°.

F : 240°. Rendement : 15 g.

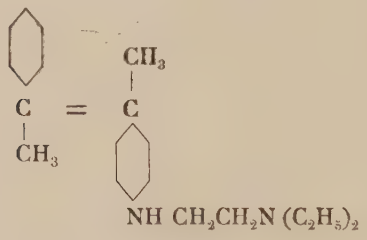
d) 4'-*diéthylamino-éthylaminostilbène.*

4'-aminostilbène	4,1 g.
diéthylaminochloréthane	2,5 g.

Chauffer en tube scellé à 142° pendant 15 heures. Faire recristalliser dans l'alcool isopropylique.

F : 262° (décompos.). Rendement : 3 g.
Dosage N % : Calc. 8,40
Tr. 8,35

Préparation du 4'-diéthylamino-éthylamino-αα'-diméthylstilbène (2581 CT)



a) *Chlorure de 4'-nitrophénylacétyle.*

acide 4'-nitrophénylacétique	50 g.
pentachlorure de phosphore	58 g.

Mélanger l'acide nitrophénylacétique avec le pentachlorure de phosphore. Le produit obtenu se liquéfie rapidement. Chauffer au bain-marie pendant 45 minutes. Essorer et chas-

ser l'oxychlorure de phosphore au bain-marie dans le vide. Distiller sous grand vide (1 mm.). Le produit cristallise.

F : 46-47°.

b) 4'-*nitrodésoxybenzoine* (voir p. 17).

chlorure de 4'-nitrophénylacétyle	100 cm³
benzène	500 cm³
chlorure d'aluminium	85 g.

Faire recristalliser dans l'alcool à 90°.

F : 145°. Rendement : 80 g.

c) 4'-*nitro α-méthyl-desoxybenzoine* (voir p. 10, § *a*).

4'-nitrodésoxybenzoine	100 g.
sodium	9,2 g.
alcool absolu	900 cm³
iodure de méthyle	90 g.

Faire recristalliser dans l'alcool absolu.

F : 73°. Rendement : 90 g.

d) 4'-*amino α-méthyldésoxybenzoine* (voir p. 19).

4'-nitro α-méthyl-désoxybenzoine	100 g.
alliage Ni de Raney	40 g.
alcool absolu	400 cm³

Durée de la réaction : 4 heures. Température : 120°. Pression : 50 kg. H consommé : 27,3 litres.

F : 108°. Rendement : 70 g.

e) 1-*phényl* 2-(4'-*aminophényl*) *αα'-diméthyléthanol.*

Réaction de Grignard (voir p. 10, § *b*) :

iodure de méthyle	120 g.
magnésium	19 g.
éther anhydre	200 cm³

Ajouter :

4'-amino α-méthyl-désoxybenzoine ..	70 g.
éther anhydre	200 cm³

Faire recristalliser dans le benzène et l'éther de pétrole.

F : 112°. Rendement : 35 g.

f) 4'-*amino* αα'-*diméthylstilbène.*

1-phényl 2-(4'-aminophényl) αα'-diméthyléthanol .. 30 g.

Chauffer au bain d'huile à 180-200° pendant 10 minutes. Distiller.

Eb : 198-199°/1 mm. Rendement : 27 g.

g) 4'*diéthylamino-éthylamino* αα'-*diméthylstilbène.*

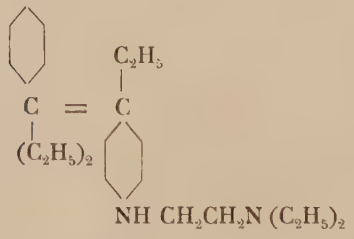
4'-amino αα'-diméthylstilbène ..... 27 g.
diéthylaminochloréthane ..... 15 g.

Chauffer en tube scellé à 140° pendant 15 heures. Faire recristalliser dans la méthyléthylcétone.

Aig. F : 276°. Rendement : 20 g.

Dosage N % : Calc. 7,8
Tr. 7,90

Préparation du 4'-diéthylamino-éthylamino αα'-diéthylstilbène (2553 CT)



a) *acide* 4'-*nitrophényléthylacétique* (30).

acide phényléthylacétique ..... 200 g.
acide sulfurique ..... 700 cm
acide nitrique (d. 1,52) ..... 130 cm³

Dans un ballon à trois tubulures dissoudre l'acide phényléthylacétique dans l'acide sulfurique concentré. Munir d'un agitateur mécanique. Agiter. Refroidir dans un bain de glace et de sel. Ajouter par une ampoule à brome l'acide nitrique goutte à goutte en maintenant la température entre 0°-5°. Laisser reposer la nuit. Le lendemain verser sur glace. Essorer. Faire recristalliser dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole.

F: 122°. Rendement : 180 g.

b) *chlorure de 4'-nitrophényléthylacétyle.*

acide 4'-nitrophényléthylacétique ..	50 g.
chlorure de thionyle	70 cm³

Chauffer pendant 2 heures au bain-marie. Chasser le chlorure de thionyle dans le vide; l'utiliser sans le distiller.

Rendement : 30 g.

c) *4'-nitro α-éthyl désoxybenzoine* (voir p. 17).

chlorure de 4'-nitrophényléthylacétyle	30 g.
benzène	400 cm³
chlorure d'aluminium	25 g.

Faire recristalliser dans l'alcool à 90°.

F : 75-77°. Rendement : 20 g.

d) *4'-amino α-éthyl désoxybenzoine* (voir p. 19).

4'-nitro α-éthyldésoxybenzoine	15 g.
alliage de nickel Raney	20 g.
alcool absolu	300 cm³

Hydrogène consommé, 4,1 litre. Température, 85°. Durée de la réaction, 4 heures. Pression, 110 kg.

F : 128°. Rendement 10 g.

Dosage N % : Calc. 5,86
Tr. 5,82

e) 1-*phényl* 2-(4'-*aminophényl*) *αα'-diéthyléthanol* (voir p. 10, § *b*).

Réaction de Grignard :

bromure d'éthyle	14 g.
magnésium	3 g.
éther anhydre	150 cm³

Ajouter :

4'-amino α-éthyl désoxybenzoine	10 g.
éther anhydre	100 cm³

Faire recristalliser dans l'alcool à 90°.

F : 118°. Rendement : 4,5 g.

f) 4'-*amino αα'-diéthylstilbène.*

1-phényl 2-(4'-aminophényl) αα'-diéthyléthanol .. 4,5 g.

Chauffer au bain d'huile à 180-200° pendant 10 minutes. Distiller.

Eb : 195-205°/2 mm. Rendement : 4 g.

g) 4'-*diéthylamino éthylamino αα'-diéthylstilbène.*

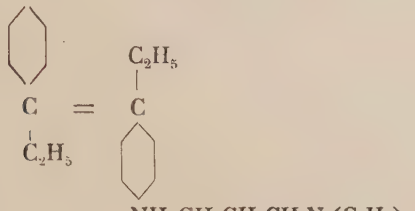
4'-amino αα'-diéthylstilbène	3 g.
diéthylaminochlorétane	2 g.

Chauffer en tube scellé à 140° pendant 15 heures. Faire recristalliser dans l'alcool isopropylique. Aiguilles jaunes.

F : 290°. Rendement : 3 g.

Dosage N % : Calc. 7,21
Tr. 7,19

Préparation du 4'-diéthylamino-propylamino αα'-diéthylstilbène (2590 CT)



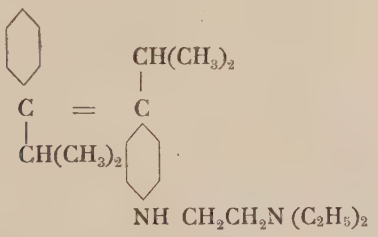
4'-amino αα'-diéthylstilbène	8 g.
diéthylamino chloropropane	5 g.

Chauffer en tube scellé à 140° pendant 15 heures. Faire recristalliser dans l'éther anhydre. Aiguilles incolores.

F : 255°. Rendement : 5 g.

Dosage N % : Calc. 7
Tr. 6,86

Préparation du 4'-diéthylamino éthylamino αα'-di-isopropylstilbène (2597 CT)



a) 4'-*nitro α-isopropyl désoxybenzoine* (voir p. 10, § *a*).

4'-nitrodésoxybenzoine	50 g.
sodium	5,6 g.
alcool absolu	400 cm³
bromure d'isopropyle	30 g.

Faire recristalliser dans l'alcool à 90°.

F : 70°. Rendement : 40 g.

b) 4'-*amino* α-*isopropyl désoxybenzoine* (voir p. 19).

4'-nitro α-isopropyl désoxybenzoine ..	40 g.
alliage de nickel de Raney	30 g.
alcool absolu	400 cm³

Hydrogène consommé, 8,3 litres. Température, 130°. Durée, 3 heures. Pression, 80 kg.

F : 115°. Rendement : 30 g.

c) 1-*phényl* 2-(4'-*aminophényl*) αα'-*di-isopropyléthanol* (voir p. 10, § *b*).

Réaction de Grignard :

bromure d'isopropyl	48 g.
magnésium	9,4 g.
éther anhydre	200 cm³

Ajouter :

4'-amino α-isopropyl désoxybenzoine.	30 g.
éther anhydre	200 cm³

Faire recristalliser dans l'alcool isopropylique.

F : 109°. Rendement : 18 g.

c) 4'-*amino* αα'-*di-isopropylstilbène.*

1-phényl 2-(4'-aminophényl) αα'-di-isopropyléthanol .. 18 g.

Chauffer au bain d'huile à 180-200°, pendant 10 minutes. Distiller.

Eb : 210-212°/2 mm. Rendement : 13 g.

e) 4'-*diéthylamino éthylamino* αα'-*di-isopropylstilbène.*

4'-amino αα'-di-isopropylstilbène	5 g.
diéthylaminochloréthane	4 g.

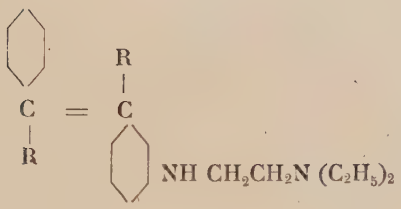
Chauffer en tube scellé à 140° pendant 15 heures. Faire recristalliser dans la méthyléthylcétone.

F : 285°. Rendement : 4 g.

Dosage N % : Calc. 6,73
Tr. 6,83

CHAPITRE III

Série des dérivés du 3'-Aminostilbène substitués ou non

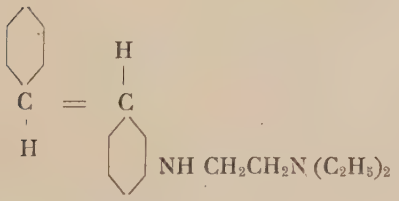


Méthodes générales

Les méthodes générales de préparation sont identiques à celles qui ont été utilisées dans la série précédente.

⁂

Préparation du 3'-diéthylamino éthylaminostilbène (2594 CT)



a) *acide 3'-nitrophénylacétique* (31) (voir p. 23, § *a*).

acide phénylacétique	100 cm³
acide sulfurique conc.	400 cm³
acide nitrique (d. 1,48)	40 cm³

Température de la réaction, 15°-20°.

F : 117°. Rendement : 50 g.

b) 3'-*nitrostilbène* (18).

acide 3'-nitrophénylacétique	30 g.
benzaldéhyde	19 g.

Chauffer en tube scellé à 260° pendant 4 heures. Essorer. Faire recristalliser dans l'acide acétique.

F : 95°. Rendement : 20 g.

c) 3'-*aminostilbène* (voir p. 19).

3'-nitrostilbène	15 g.
alliage nickel Raney	15 g.
alcool absolu	200 cm³

Hydrogène consommé, 3,2 litres. Température, 120°. Durée de la réaction, 5 heures. Pression, 80 kg. Distiller.

Eb : 180°/ 1 mm. Rendement : 10 g.

d) 3'-*diéthylamino éthylaminostilbène.*

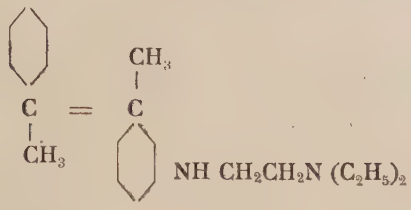
3'-aminostilbène	8,2 g.
diéthylaminochloréthane	5,1

Chauffer en tube scellé à 120° pendant 15 heures. Faire recristalliser dans l'alcool isopropylique.

F : 250°. Rendement : 5,4 g.

Dosage N % : Calc. 8,4
Tr. 8,24

Préparation du 3'-diéthylamino éthylamino αα'-diméthylstilbène (2582 CT)



a) *chlorure de 3'-nitrophénylacétyle.*

acide 3'-nitrophénylacétique	50 g.
chlorure de thionyle	80 cm³

Chauffer pendant 3 heures au bain-marie. Chasser le chlorure de thionyle dans le vide. Utiliser le produit sans le distiller. Il distille avec décomposition à 100-115°/1 mm.

b) 3'-*nitro désoxybenzoine* (voir p. 17).

chlorure de 3'-nitrophénylacétyle	50 g.
benzène	300 cm³
chlorure d'aluminium	42 g.

Faire recristalliser dans l'acide acétique.

F : 132°. Rendement : 30 g.

Dosage N % : Calc. 5,80
Tr. 5,72

c) 3'-*nitro α-méthyl désoxybenzoine* (voir p. 10, § *a*).

3'-nitro désoxybenzoine	30 g.
sodium	3 g.
alcool absolu	200 cm³
iodure de méthyle	30 g.

Faire recristalliser dans l'alcool à 90°.

F : 35°. Rendement : 28 g.

d) 3'-*amino* α-*méthyl-désoxybenzoine* (voir p. 19).

3'-nitro α-méthyl-désoxybenzoine	28 g.
alliage de nickel de Raney	30 g.
alcool absolu	300 cm³

Hydrogène consommé, 7,5 litres. Durée de la réaction, 3 heures. Température, 125°. Pression, 50 kg. Distiller.

Eb : 195°/1,5 mm. Rendement : 20 g.

e) 1-*phényl* 2-(3'-*aminophényl*) αα'-*diméthyléthanol*.

Réaction de Grignard (voir p. 10, § *b*) :

iodure de méthyle	34,5 g.
magnésium	5,4 g.
éther anhydre	100 cm³

Ajouter :

3'-amino α-méthyldésoxybenzoine	20 g.
éther anhydre	100 cm³

Distiller.

Eb : 205-208°/2 mm. Rendement : 12 g.

f) 3'-*amino* αα'-*diméthylstilbène*.

1-phényl 2-(3'-aminophényl) αα'-diméthyléthanol .... 12 g.

Chauffer au bain d'huile, à 180-200°, pendant 10 minutes. Distiller.

Eb : 112-113°/2 mm. Rendement : 10 g.

g) 3'-*diéthylamino éthylamino* αα'-*diméthylstilbène*.

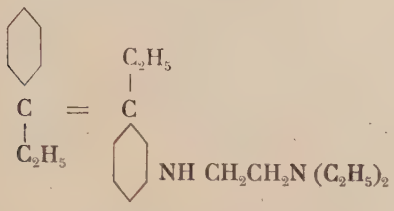
3'-amino αα'-diméthylstilbène	10 g.
diéthylaminochloréthane	6 g.

Chauffer en tube scellé à 120° pendant 15 heures. Faire recristalliser dans l'alcool isopropylique.

F : 235°. Rendement : 4,2 g.

Dosage N % : Calc. 7,8
Tr. 7,79

Préparation du 3'-diéthylamino éthylamino $\alpha\alpha'$-diéthylstilbène (2593 CT)



a) *acide 3'-nitrophényléthylacétique* (32).

acide phényléthylacétique	100 g.
acide nitrique fumant (d. 1,52)	70 cm³
acide acétique	150 cm³
acide sulfurique conc.	5 cm³

Dissoudre l'acide phényléthylacétique dans l'acide acétique. Ajouter, à la température ordinaire, l'acide nitrique fumant; puis l'acide sulfurique en refroidissant. Chauffer au bain-marie pendant une heure, à 50°. Laisser reposer pendant une nuit; verser sur de la glace; essorer; faire recristalliser dans l'alcool à 90°.

F : 113°. Rendement : 85 g.

b) *chlorure de 3'-nitrophényléthylacétyle* (33).

acide 3'-nitrophényléthylacétique	85 g.
chlorure de thionyle	130 cm³

Chauffer pendant 2 heures sur bain-marie; chasser le chlorure de thionyle dans le vide. Utiliser sans distiller.

Rendement : 90 g.

c) *3'-nitro α-éthydésoxybenzoine* (voir p. 17).

chlorure de 3'-nitrophényléthylacétyle.	60 g.
benzène	500 cm
chlorure d'aluminium	50 g.

Faire recristalliser dans l'acide acétique.

F : 55°. Rendement : 50 g.

d) 3'-*amino* α-*éthyldésoxybenzoine* (voir p. 19).

3'-nitro α-éthyldésoxybenzoine	40 g.
alliage nickel de Raney	30 g.
alcool absolu	400 cm³

Hydrogène consommé, 12,8 litres. Température, 110°. Durée de la réaction, 4 heures. Pression, 80 kg. Faire recristalliser dans le benzène.

F : 85°. Rendement : 28 g.

Dosage N % : Calc. 5,86
Tr. 5,80

e) 1-*phényl* 2-(3'-*aminophényl*) αα-*diéthyléthanol* (voir p. 10, § *b*).

Réaction de Grignard :

bromure d'éthyle	35 g.
magnésium	7,5 g.
éther anhydre	200 cm³

Ajouter :

3'-amino α-éthyldésoxybenzoine	10 g.
éther anhydre	200 cm³

Distiller.

Eb : 235°/1 mm. Rendement : 14 g.

f) 3'-*amino* αα'-*diéthylstilbène*.

1-phényl 2-(3'-aminophényl) αα'-diéthyléthanol ..... 14 g.

Chauffer au bain d'huile pendant 10 minutes, à 180-200°. Distiller.

Eb : 220°/2 mm. Rendement : 10 g.

g) 3'-*diéthylamino éthylamino* αα'-*diéthylstilbène*.

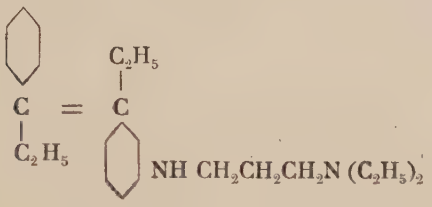
3'-amino αα'-diéthylstilbène	7 g.
diéthylaminochloréthane	4 g.

Chauffer en tube scellé pendant 15 heures, à 120°. Faire recristalliser dans l'alcool isopropylique. Aiguilles incolores.

F : 257°. Rendement : 4 g.

Dosage N % : Calc. 7,2
Tr. 7,14

Préparation du 3'-diéthylamino propylamino αα'-diéthylstilbène (2595 CT)



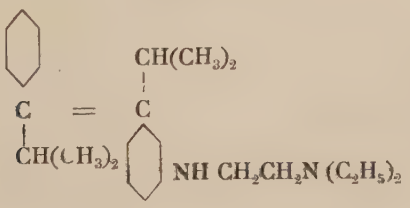
3'-amino αα'-diéthylstilbène ..... 8 g.
diéthylaminochloropropane ..... 4,5 g.

Chauffer en tube scellé à 120° pendant 15 heures. Faire recristalliser dans l'alcool dilué.

F : 243°. Rendement : 3 g.

Dosage N % : Calc. 7
Tr. 6,88

Préparation du 3'-diéthylamino éthylamino αα'-di-isopropylstilbène (2598 CT)



a) 3'-*nitro α-isopropyl désoxybenzoine* (voir p. 10, § *a*).

3'-nitrodésoxybenzoine	50 g.
sodium	5,6 g.
alcool absolu	400 cm³
bromure d'isopropyle	30 g.

Faire recristalliser dans l'alcool à 90°.

F : 85°. Rendement : 45 g.

b) 3'-*amino* α-*isopropyl désoxybenzoine* (voir p. 19).

3'-nitro α-isopropyl désoxybenzoine	40 g.
alliage de Nickel de Raney	40 g.
alcool absolu	400 cm³

Hydrogène consommé, 8,4 litres. Température, 130°. Durée de la réaction, 3 heures. Pression, 70 kg. Faire recristalliser dans le benzène.

F : 53°. Rendement : 25 g.

c) 1-*phényl* 2-(3'-*aminophényl*) αα'-*di-isopropyléthanol* (voir p. 10, § *b*).

Réaction de Grignard :

bromure d'isopropyl	40 g.
magnésium	8 g.
éther anhydre	200 cm³

Ajouter :

3'-amino α-isopropyldésoxybenzoine	25 g.
éther anhydre	150 g.

Faire recristalliser dans l'alcool isopropylique.

F : 41°. Rendement : 13 g.

d) 3'-*amino* αα'-*di-isopropylstilbène.*

1-phényl 2-(3'-aminophényl) αα'-di-isopropyléthanol .. 13 g.

Chauffer au bain d'huile à 180°-200°, pendant 10 minutes. Distiller.

Eb : 130°-132°/1 mm. Rendement : 9 g.

e) 3'-*diéthylamino éthylamino* αα'-*di-isopropylstilbène.*

3'-amino αα'-di-isopropylstilbène	6 g.
diéthylaminochloréthane	3,5 g.

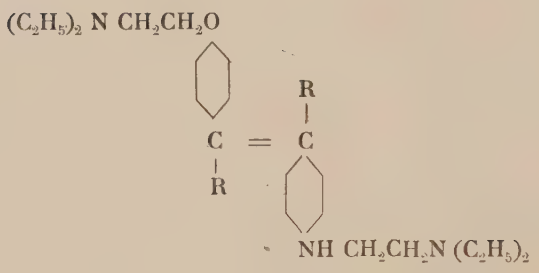
Chauffer en tube scellé à 120° pendant 15 heures. Faire recristalliser dans l'éther anhydre.

F : 252°. Rendement : 4 g.

Dosage N % : Calc. 6,73
Tr. 6,77

CHAPITRE IV

Série des dérivés du 4-Hydroxy 4'-Aminostilbène substitués ou non



Méthodes générales

Les méthodes générales de préparation de cette série sont presque identiques à celles décrites dans le chapitre II.

Pour la préparation du premier corps de cette série j'ai obtenu directement le 4'-nitro 4-méthoxystilbène en appliquant la méthode décrite par Pfeifer (34).

Dans le cas de la réaction de Friedel-Craft appliquée à la préparation de la 4'-nitro 4-méthoxydésoxybenzoine, j'ai employé comme solvant le nitrobenzène qui présente de multiples avantages; il n'est pas inflammable et se manipule sans danger; mais, surtout, il fait preuve d'une spéciale et double activité dans ce cas particulier. En effet, dans la réaction de Friedel-Craft le chlorure d'aluminium ne joue pas seulement un rôle de catalyseur : il appartient à la catégorie des catalyseurs appelés « véhiculeurs » (35).

Depuis longtemps Gustavson (36) avait remarqué la formation de corps complexes intermédiaires. Lui, et plusieurs

autres auteurs ont même pu isoler un certain nombre de ces corps qui sont plus stables que le chlorure d'aluminium et se décomposent en présence d'humidité en libérant la cétone.

Bœseken (37) a défini par les équations suivantes le mécanisme possible de la réaction de Friedel-Craft en ce qui concerne la préparation de la benzophénone :

$$C_6H_5COCl_3 + AlCl_3 \rightarrow C_6H_5COCl_3AlCl_3$$

$$C_6H_5COCl_3AlCl_3 + C_3H_6 \rightarrow C_6H_5CO\ C_6H_5AlCl_3 + ClH$$

$$C_6H_6\ CO\ C_6H_6\ AlCl_3 + n\ H_2O \rightarrow C_6H_5CO\ C_6H_5 + AlCl_3\ n\ H_20$$

Je crois que cette représentation schématique peut être acceptée également pour les produits nitrés, aussi bien pour les chlorures d'acides nitrés (car la quantité de chlorure d'alumimiun nécessaire à la réaction totale est au moins la quantité théorique) que pour le nitrobenzène lui-même : on a pu vérifier qu'il formait, avec le chlorure d'aluminium, des complexes analogues aux précédents (38).

Enfin, tandis que les autres solvants se mélangent simplement au chlorure d'aluminium sans le dissoudre, le nitrobenzène permet aux molécules de chlorure d'aluminium de se disperser dans son sein à l'état d'extrême division et d'assurer un contact étroit du chlorure d'aluminium avec le chlorure d'acide et l'anisol : la réaction est ainsi particulièrement homogène el l'on évite la formation des résines, cétones polymérisées, que l'on constate avec les autres solvants.

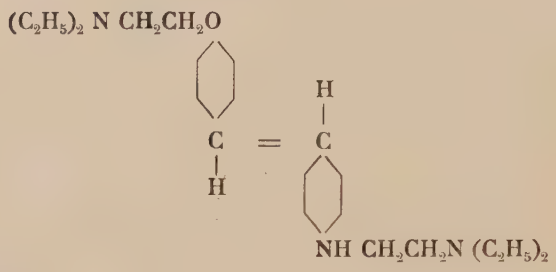
Etant donné que la dissolution du chlorure d'aluminium dans le nitrobenzène se fait avec une forte élévation de température, cette opération s'effectue à l'avance et l'on ajoute ensuite ce mélange à l'anisol.

⁂

Dans le présent chapitre j'ai décrit en même temps les corps mono- et disubstitués en 4- et 4'- avec ou sans groupement hydroxyle libre, leur préparation étant identique jusqu'à la dernière réaction qui seule varie.

***

Préparation du 4-diéthylaminoéthoxy 4'-diéthylamino éthylaminostilbène (2567 CT)



a) 4-*méthoxy*-4'-*nitrostilbène* (34).

acide 4-nitrophénylacétique	40 g.
aldéhyde anisique	30 g.
pipéridine	20 cm³

Chauffer au bain d'huile avec réfrigérant ascendant (sans courant d'eau) à 130-160° pendant une heure. La réaction commence à 100°, le dégagement de CO_2 à 130°. Laisser la masse se refroidir et essorer. Faire recristalliser plusieurs fois dans l'acide acétique bouillant.

F : 132°. Rendement : 20 g.

b) 4-*méthoxy* 4'-*aminostilbène* (voir p. 21).

4-méthoxy 4'-nitrostilbène	12 g.
alliage nickel de Raney	20 g.
acide acétique	150 cm³

Hydrogène consommé, 3,100 litres. Température, 60°. Durée de la réaction, 1 heure.

F : 172°. Rendement : 8 g.

c) 4-*hydroxy* 4'-*aminostilbène* (voir p. 9, § *e*).

Déméthylation par le chlorhydrate de pyridine.

4-méthoxy 4'-aminostilbène	8 g.
chlorhydrate de pyridine	8 g.

Faire recristalliser dans l'alcool à 90°.

F : 120°. Rendement : 6 g.

d) *4-diéthylaminoéthoxy 4'-diéthylamino éthylaminostilbène.*

4-hydroxy 4'-aminostilbène	6 g.
sodium	0,55 g.
alcool absolu	40 cm³
diéthylaminochloréthane	6 g.

Chauffer en tube scellé à 140° pendant 15 heures. Après refroidissement, essorer le chlorure de sodium et le laver avec une petite quantité d'alcool que l'on joint au premier filtrat. Chasser l'alcool au bain-marie dans le vide. Reprendre par l'eau. Extraire à l'éther. Acidifier par l'acide chlorhydrique dilué. Enlever à l'éther les corps neutres. Dans la solution aqueuse chlorhydrique précipiter la base par une solution de soude diluée. Extraire à l'éther. Sécher sur du sulfate de sodium sec. Chasser l'éther. Distiller.

Eb : 297°/1 mm. Rendement : 4 g.

Dosage de la base :

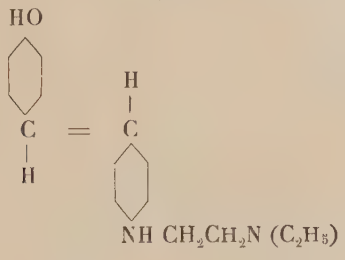
Subst. 0,830 ClH N Calc. 3,56 cm³

Tr. 3,45 cm³

Dichlorhydrate. — Faire recristalliser dans l'éther anhydre. Aiguilles incolores.

F : 272°.

PRÉPARATION DU
4-HYDROXY 4'-DIÉTHYLAMINO ÉTHYLAMINOSTILBÈNE
(2607 CT)



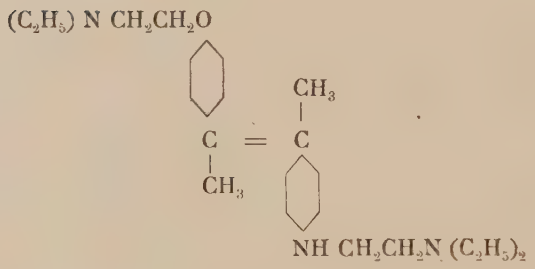
4-hydroxy 4'-aminostilbène	4 g.
diéthylaminochloréthane	2,5 g.

Chauffer en tube scellé à 142° pendant 15 heures. Faire recristalliser dans l'alcool isopropylique. Aiguilles jaunes.

F : 268°. Rendement 2.5 g.

Dosage N % : Calc. 8,07
Tr. 8,01

Préparation du 4-diéthylaminoéthoxy 4'-diéthylamino-éthylamino αα'-diméthylstilbène (2570 CT)



a) 4-*méthoxy* 4'-*nitro désoxybenzoine* (voir. p. 17).

chlorure de 4-nitrophénylacétyle	40 g.
anisol	65 g.
nitrobenzène	400 cm³
chlorure d'aluminium	27 g.

Faire recristalliser dans l'alcool à 90°.

F : 117-118°. Rendement : 42 g.

b) 4-*méthoxy* 4'-*nitro* α-*méthyldésoxybenzoine* (voir p. 10, § *a*).

4-méthoxy 4'-nitro désoxybenzoine ..	27,6 g.
sodium	2,3 g.

alcool absolu ..... 200 cm³
iodure de méthyle ..... 21,3 g.

Faire recristalliser dans l'alcool absolu.

F : 134-136°. Rendement : 30 g.

c) 4-*méthoxy* 4'-*amino* α-*méthyl désoxybenzoine*.

4-méthoxy 4'-nitro α-méthyldésoxybenzoine .. 30 g.
alliage de nickel de Raney ..... 30 g.
alcool absolu ..... 450 cm³

Hydrogène consommé, 7,6 litres. Température, 130°. Pression, 85 kg. Durée de la réaction, 4 heures. Faire recristalliser dans l'alcool à 90°.

F : 102-103°. Rendement : 24 g.

Dosage N % : Calc. 5,49
Tr. 5,38

d) 1-(4-*méthoxyphényl*) 2-(4'-*aminophényl*) αα'-*diéthyléthanol* (voir p. 10, § *b*).

Réaction de Grignard :

iodure de méthyl ..... 30,3 g.
magnésium ..... 5,4 g.
éther anhydre ..... 150 cm³

Ajouter :

4-méthoxy 4'-amino α-méthyldésoxybenzoine .. 20 g.
éther anhydre ..... 150 cm³

Faire recristalliser dans le benzène.

F : 112°. Rendement : 11 g.

e) 4-*méthoxy* 4'-*amino* αα'-*diméthylstilbène*.

1-(4-méthoxyphényl) 2-(4'aminophényl) αα'-diméthyléthanol ..... 11 g.

Chauffer au bain d'huile à 180-200° pendant 10 minutes. Distiller.

Eb : 185°/3 mm. Rendement : 8 g.

f) 4-*hydroxy* 4'-*amino* αα'-*diméthylstilbène* (voir p. 9, § *e*).

4-méthoxy 4'-amino αα'-diméthylstilbène	10 g.
chlorhydrate de pyridine	10 g.

Distiller.

Eb : 235°/1 mm. Rendement : 6 g.

g) 4-*diéthylaminoéthoxy* 4'-*diéthylamino éthylamino*-αα'-*diméthylstilbène* (voir p. 42, § *d*).

4-hydroxy 4'-amino αα'-diméthylstilbène	8 g.
sodium	0,6 g.
alcool absolu	50 cm³
diéthylaminochloréthane	8 g.

Distiller.

Eb : 314°/2 mm. Rendement : 6 g.

Dosage de la base :
Subst. 0,760 ClH N Calc. 3,5 cm³
Tr. 3,2 cm³

Chlorhydrate. — Faire recristalliser dans l'éther anhydre. Feuillets incolores.

F : 259°.

PRÉPARATION DU
4-HYDROXY 4'-DIÉTI .AMINO ÉTHYLAMINO αα'-DIMÉTHYLSTILBÈNE
(2569 CT)

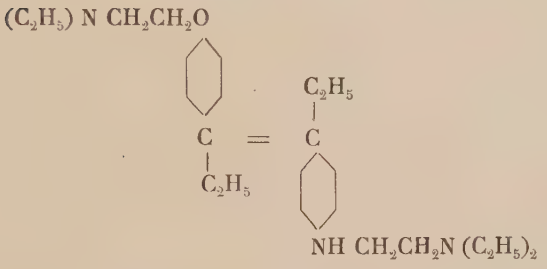
NH $CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$

4-hydroxy 4'-a .'-diméthylstilbène	6 g.
dithylaminochl .e	4 g.

Chauffer en tube scellé à 140°, pendant 15 heures. Faire recristalliser dans l'alcool isopropylique. Aiguilles jaunes.

F : 255°. Rendement : 2 g.
Dosage N % : Calc. 7,46
Tr. 7,29

Préparation du 4'-diéthylaminoéthoxy 4'-diéthylamino éthylamino αα'-diéthylstilbène (2555 CT)



a) 4-*méthoxy* 4'-*nitro* α-*éthyldésoxybenzoine* (voir p. 17).

chlorure de 4-nitrophénylethylacétyle	40 g.
anisol	32 g.
sulfure de carbone	300 cm³
chlorure d'aluminium	22 g.

Distiller.

Eb : 215-217°/1 mm. Rendement : 21 g.
Dosage N % : Calc. 4,84
Tr. 4,68

b) 4-*méthoxy* 4'-*amino* α-*éthyldésoxybenzoine* (voir p. 21).

4-méthoxy 4'-nitro α'-éthyldésoxybenzoine	30 g.
alliage de nickel de Raney	30 g.
acide acétique	400 cm³

Hydrogène consommé, 6,6 litres. Durée de la réaction, 54 minutes. Température, 50°. Recristalliser dans le benzène et l'éther de pétrole.

F : 98°. Rendement : 22 g.

c) 1-(4-*méthoxyphényl*) 2-(4'-*aminophényl*) αα'-*diéthyléthanol* (voir p. 10, § *b*).

Réaction de Grignard :

bromure d'éthyle	24,2 g.
magnésium	5,3 g.
éther anhydre	200 cm³

Ajouter :

4-méthoxy 4'-amino α-éthyldésoxybenzoine	20 g.
éther anhydre	150 cm³

Faire recristalliser dans le benzène.

F : 114°. Rendement : 14 g.

d) 4-*méthoxy* 4'-*amino* αα'-*diéthylstilbène.*

1-(4-méthoxyphényl) 2-(4'-aminophényl) αα'-diéthyléthanol . . . . . 14 g.

Chauffer au bain d'huile à 180-200° pendant 10 minutes. Distiller.

Eb : 180-182°/1 mm. Rendement : 13 g.

e) 4-*hydroxy* 4'-*amino* αα'-*diéthylstilbène* (voir p. 9, § *e*).

4-méthoxy 4'-amino αα'-diéthylstilbène	13 g.
chlorhydrate de pyridine	13 g.

Faire recristalliser dans le méthanol.

F : 155-156°. Rendement : 12 g.

f) 4-*diéthylaminoéthoxy* 4'-*diéthylamino éthylamino* αα'-*diéthylstilbène* (voir p. 42, § *d*).

4-hydroxy 4'-amino αα'-diéthylstilbène	12 g.
sodium	1,1 g.
alcool absolu	50 cm³
diéthylaminochloréthane	12 g.

Distiller.

Eb : 215°/1 mm. Rendement : 12 g.

Dosage à la base :

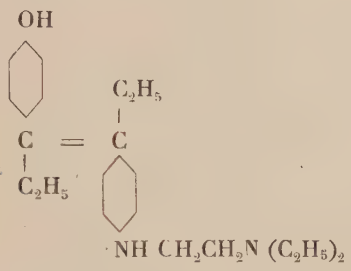
Subst. 0,610 ClH N Calc. 2,32 cm³

Tr. 2,25 cm³

Chlorhydrate. — Précipite par l'éther chlorhydrique. Le faire recristalliser dans l'éther anhydre.

F : 315° (décomposition).

Préparation du 4-hydroxy 4'-diéthylamino éthylamino αα'-diéthylstilbène (2554 CT)



4-hydroxy 4'-amino αα'diéthylstilbène 12 g.
diéthylaminochloréthane . . . . . 6 g.

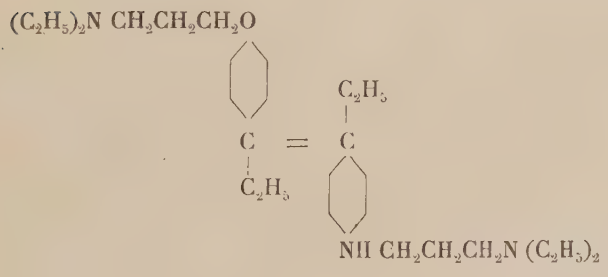
Faire recristalliser dans l'alcool isopropylique.

F : 302° (décomposition). Rendement : 7 g.

Dosage N % : Calc. 6,96
Tr. 6,87

Préparation du 4-diéthylamino propoxy 4'-diéthylamino propylamino αα'-diéthylstilbène (2596 CT)

(voir p. 45, § *d*)



4-hydroxy 4'-amino $\alpha\alpha'$-diéthylstilbène	10 g.
sodium	0,9 g.
alcool absolu	50 cm³
diéthylaminochloropropane	10,5 g.

Distiller.

Eb : 325°/1 mm. Rendement : 8 g.

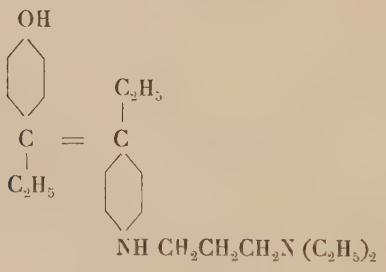
Dosage de la base :

Subst. 0,565 ClH N Calc. 2,2 cm³
Tr. 2,15 cm³

Chlorhydrate. — Le faire recristalliser dans l'éther anhydre.

F : 305°.

Préparation du 4-hydroxy 4'-diéthylamino propylamino $\alpha\alpha'$-diéthylstilbène (2604 CT)



4-hydroxy 4'-amino $\alpha\alpha'$-diéthylstilbène ..	5 g.
diéthylaminochloropropane	3,2 g.

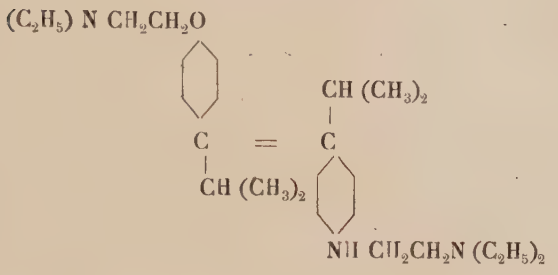
Faire recristalliser dans l'alcool isopropylique.

F : 297°. Rendement : 3 g.

Dosage N % : Calc. 6,73
Tr. 6,72

Préparation du 4'-diéthylaminoéthoxy 4'-diéthylamino éthylamino αα'-di-isopropylstilbène

(2575 CT)



a) 4-*méthoxy* 4'-*nitro* α-*isopropyldésoxybenzoine* (voir p. 10, § *a*).

4- méthoxy 4'-nitrodésoxybenzoine ..	50 g.
sodium	5,6 g.
alcool absolu	400 cm³
bromure d'isopropyle	30 g.

Faire recristalliser dans l'alcool à 90°.

F : 145°. Rendement : 40 g.

b) 4-*méthoxy* 4'-*amino* α-*isopropyle désoxybenzoine* (voir p. 19).

4-méthoxy 4'-nitro α-isopropyldésoxybenzoine	40 g.
alliage de nickel de Raney.....	40 g.
alcool absolu	400 cm³

Hydrogène consommé, 8 litres. Durée de la réaction, 4 heures. Température, 110°. Pression, 90 kg.

Eb : 145°/1 mm. Rendement : 25 g.

c) 1-(4-*méthoxyphényl*) 2-(4'-*aminophényl*) αα'-*di-isopropyl-éthanol* (voir p. 10, § *b*).

Réaction de Grignard :

bromure d'isopropyl	49,5 g.

magnésium ..... 9,7 g.
éther anhydre ..... 200 cm³

Ajouter :

4-méthoxy 4'-amino α-isopropyl désoxybenzoine 35 g.
éther anhydre ..... 200 cm³

Faire recristalliser dans le benzène.

F : 122°. Rendement : 18 g.

d) 4-*méthoxy* 4'-*amino* αα'-*diméthylstilbène.*

1-(4-méthoxyphényl) 2-(4'-aminophényl) αα'-di-isopropyléthanol ..... 18 g.

Chauffer au bain d'huile à 180-200°, pendant 10 minutes. Distiller.

Eb : 192°/1 mm. Rendement : 15 g.

e) 4-*hydroxy* 4'-*amino* αα'-*di-isopropylstilbène* (voir p. 9, § *e*).

4-méthoxy 4'-amino αα'-di-isopropylstilbène ... 15 g.
chlorhydrate de pyridine ..... 15 g.

Faire recristalliser dans le benzène.

F : 125-137°. Rendement : 10 g.

f) 4-*diéthylaminoéthoxy* 4'-*diéthylamino éthylamino* αα'-*di-isopropylstilbène* (voir p. 42, § *d*).

4-hydroxy 4'-amino αα'-diéthylstilbène 6 g.
sodium ..... 0,6 g.
alcool absolu ..... 50 cm³
diéthylaminochloréthane ..... 6,5 g.

Distiller.

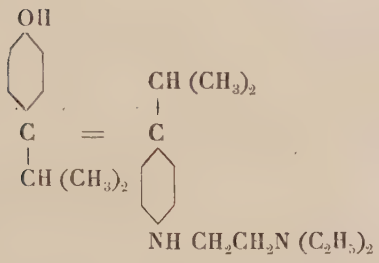
Eb : 315°/2 mm. Rendement : 4 g.

Dosage à la base :

Subst. 0,554 ClH N Calc. 2,066 cm³
Tr. 2,05 cm³

Chlorhydrate. — Faire recristalliser dans l'éther anhydre.
F : 311°.

Préparation du 4-hydroxy 4'-diéthylamino éthylamino $\alpha\alpha'$-di-isopropylstilbène (2574 CT)



4-hydroxy 4'-amino $\alpha\alpha'$-di-isopropylstilbène ..... 4 g.
diéthylaminochloréthane ..... 2 g.

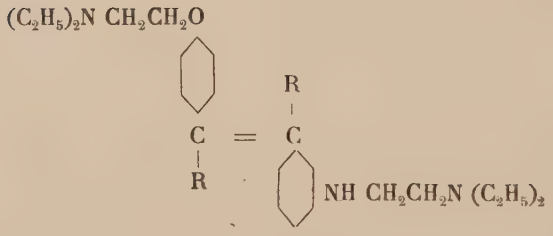
Faire recristalliser dans l'alcool isopropylique. Plaquettes jaune-rouge.

F : 275°. Rendement : 2 g.

Dosage N % : Calc. 6,51
Tr. 6,40

CHAPITRE V

Série des dérivés du 4-Hydroxy 3'-Aminostilbène substitués ou non

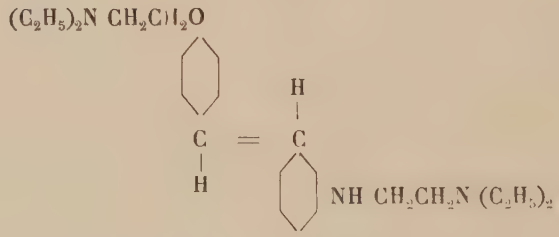


Méthodes générales

Les méthodes générales de préparation sont identiques à celles utilisées dans la série précédente.

***

Préparation du 4-diéthylaminoéthoxy 3'-diéthylamino éthylaminostilbène (2605 CF)



a) 4-*méthoxy* 3'-*nitrostilbène* (34).

acide 3-nitrophénylacétique	40 g.
aldéhyde anisique	30 g.
pipéridine	20 cm³

Chauffer au bain d'huile avec réfrigérant ascendant (sans courant d'eau) à 130-160°, pendant une heure. Laisser la masse se refroidir et essorer. Faire recristalliser dans l'acide acétique 75 %.

F : 112°. Rendement : 15 g.

b) 4-*méthoxy* 3'-*aminostilbène* (voir p. 21).

4-méthoxy 3'-nitrostilbène	15 g.
alliage de nickel de Raney	15 g.
acide acétique	150 cm³

Hydrogène consommé, 3,2 litres. Température, 40°. Durée de la réaction, 1 h. 30.

F : 135°. Rendement : 10 g.

c) 4-*hydroxy* 3'-*aminostilbène* (voir p. 9, § *e*).

4-méthoxy 3'-aminostilbène	10 g.
chlorhydrate de pyridine	10 g.

Distiller.

Eb : 238°/2 mm. Rendement : 7 g.

d) 4-*diéthylaminoéthoxy* 3'-*diéthylamino éthylaminostilbène* (voir p. 42, § *d*).

4-hydroxy 3'-aminostilbène	7 g.
sodium	0,64 g.
alcool absolu	30 cm³
diéthylaminochloréthane	7 g.

Distiller.

Eb : 285°/2 mm. Rendement : 5 g.

Dosage de la base :

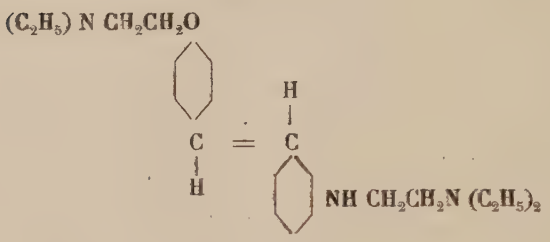
Subst. 0,415 ClH N Calc. 3,28 cm³

Tr. 3,30 cm³

Dichlorhydrate. — Il précipite par l'éther chlorhydrique. Faire recristalliser dans l'éther de pétrole.

F : 245°.

Préparation du 4-hydroxy 3'-diéthylamino éthylaminostilbène (2606 CT)



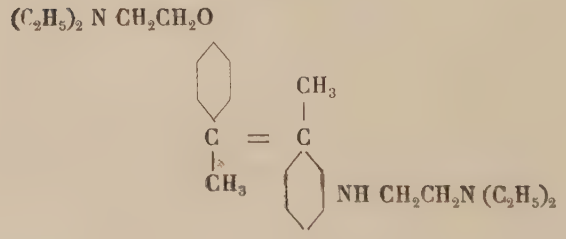
4-hydroxy 3'-aminostilbène	6 g.
diéthylaminochloréthane	3,2 g.

Chauffer en tube scellé à 140° pendant 15 heures. Faire recristalliser dans l'alcool isopropylique.

F : 234°. Rendement : 4 g.

Dosage N % : Calc. 8,07
Tr. 7,89

Préparation du 4-diéthylaminoéthoxy 3'-diéthylamino éthylamino αα'-diméthylstilbène (2573 CT)



a) 4-*méthoxy* 3'-*nitro désoxybenzoine* (voir p. 17).

chlorure de 3'-nitrophénylacétyle	60 g.
anisol	95 g.
nitrobenzène	400 cm³
chlorure d'aluminium	45 g.

Distiller.

Eb : 150°/1 mm. Rendement : 50 g.

b) 4-*méthoxy* 3'-*nitro* α-*méthyldésoxybenzoine* (voir p. 10, § *a*).

4-méthoxy 3'-nitro désoxybenzoine ..	35 g.
sodium	2,9 g.
alcool absolu	200 cm³
iodure de méthyle	27 g.

Faire recristalliser dans le benzène.

F : 115°. Rendement : 32 g.

c) 4-*méthoxy* 3'-*amino* α-*méthyldésoxybenzoine* (voir p. 19).

4-méthoxy 3'-nitro α-méthyldésoxybenzoine ...	32 g.
alliage de nickel de Raney	30 g.
alcool absolu	400 cm³

Hydrogène consommé, 7,7 litres. Température, 110°. Pression, 95 kg. Durée de la réaction, 5 heures. Distiller.

Eb : 125-130°/2 mm. Rendement : 25 g.

d) 1-(4-*méthoxyphényl*) 2-(3'-*aminophényl*) αα'-*diméthyléthanol* (voir p. 10, § *b*).

Réaction de Grignard :

iodure de méthyle	37,78 g.
magnésium	6,75 g.
éther anhydre	200 cm³

Ajouter :

4-méthoxy 3'-amino α-méthyldésoxybenzoine	25 g.
éther anhydre	150 cm³

Faire recristalliser dans l'éther de pétrole et le benzène.
F : 98°. Rendement : 12 g.

e) 4-*méthoxy* 3'-*amino* αα'-*diméthylstilbène.*

1-(4-méthoxyphényl) 2-(3'-aminophényl) αα'-diméthyl-éthanol ..... 12 g.

Chauffer au bain d'huile à 180-200° pendant 10 minutes. Distiller.

Eb : 152°/2 mm. Rendement : 9 g.

f) 4-*hydroxy* 3'-*amino* αα'-*diméthylstilbène* (voir p. 9, § *e*).

4-méthoxy 3'-amino αα'-diméthylstilbène ..... 9 g.
chlorhydrate de pyridine ..... 9 g.

Distiller.

Eb : 228°/2 mm. Rendement : 7 g.

g) 4-*diéthylaminoéthoxy* 3'-*diéthylamino éthylamino* αα'-*diméthylstilbène* (voir p. 45, § *d*).

4-hydroxy 3'-amino αα'-diméthylstilbène ..... 6 g.
sodium ..... 0,6 g.
alcool absolu ..... 30 cm³
diéthylaminochloréthane ..... 6 g.

Distiller.

Eb : 257°/2 mm. Rendement : 4 g.

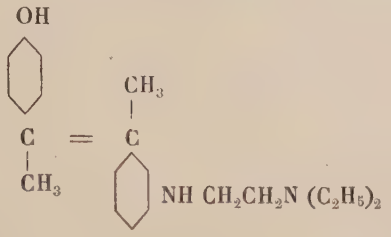
Dosage de la base :

Subst. 0,560 ClH N Calc. 2,9 cm³
Tr. 2,82 cm³

Chlorhydrate. — Précipitation par l'éther chlorhydrique. Faire recristalliser dans l'éther de pétrole.

F : 231°.

Préparation du 4-hydroxy 3'-diéthylamino éthylamino αα'-dimèthylstilbène (2572 CT)



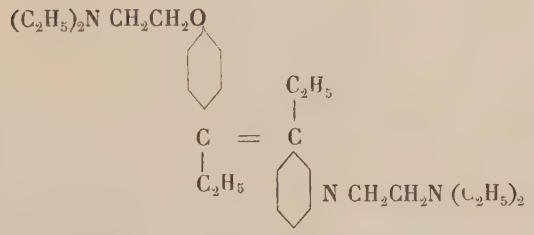
4-hydroxy 3'-amino αα'-diméthylstilbène 7 g.
diéthylaminochloréthane ..... 3,8 g.

Faire recristalliser dans la méthyléthylcétone. Aiguilles brunes.

F : 225°. Rendement : 3 g.

Dosage N % : Calc. 7,46
Tr. 7,38

Préparation du 4-diéthylaminoéthoxy 3'-diéthylamino éthylamino αα'-diéthylstilbène (2600 CT)



a) 4-*méthoxy* 3'-*nitro* α-*éthyldésoxybenzoine* (voir p. 17).

chlorure de 3-nitro phényléthylacétyle 60 g.
anisol ..... 48 g.
sulfure de carbone ..... 400 cm³
chlorure d'aluminium ..... 33 g.

Distiller.

Eb : 195-198°/2 mm. Rendement : 45 g.

b) 4-*méthoxy* 3'-*amino* α'-*éthyldésoxybenzoïne*.

4-méthoxy 3'-amino α-éthyldésoxybenzoïne	40 g.
alliage de nickel de Raney	40 g.
acide acétique	400 cm³

Hydrogène consommé, 8,8 litres. Durée de la réaction, 1 h. 30. Température, 55°. Faire recristalliser dans l'alcool à 70°.

F : 72°. Rendement : 30 g.

c) 1-(4-*méthoxyphényl*) 2(3'-*aminophényl*) αα'-*diéthyléthanol* (voir p. 10, § *b*).

Réaction de Grignard :

bromure d'éthyle	36 g.
magnésium	7,9 g.
éther anhydre	200 cm³

Ajouter :

4-méthoxy 3'-amino α-éthyldésoxybenzoïne ...	30 g.
éther anhydre	200 cm³

Faire recristalliser dans l'éther de pétrole.

F : 85°. Rendement : 14 g.

d) 4-*méthoxy* 3'-*amino* αα'-*diéthylstilbène*.

1-(4-méthoxyphényl) 2-(3'-aminophényl) αα'-diéthyl-éthanol ..... 14 g.

Chauffer pendant 10 minutes au bain d'huile à 180-200°.

Distiller.

Eb : 205-208°/1 mm. Rendement : 12 g.

e) 4-*hydroxy* 3'-*amino* αα'-*diéthylstilbène* (voir p. 9, § *e*).

4-méthoxy 3'-amino αα'-diéthylstilbène ..	12 g.
chlorhydrate de pyridine	12 g.

Faire recristalliser dans le benzène.

F : 128-129°. Rendement : 9 g.

f) 4-*diéthylaminoéthoxy* 3'-*diéthylaminoéthylamino* αα'-*diéthylstilbène* (voir p. 42, § *d*).

4-hydroxy 3'-amino αα'-diéthylstilbène	9 g.
sodium	0,85 g.
alcool absolu	30 cm³
diéthylaminochloréthane	9 g.

Distiller.

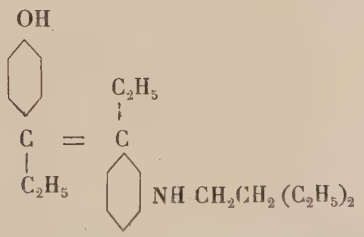
Eb : 285°/1 mm. Rendement : 8 g.

Dosage de la base:

Subst. 0,585 ClH N Calc. 2,14 cm³
Tr. 2,05 cm³

Chlorhydrate. — Faire recristalliser dans l'éther anhydre.
F : 299°.

Préparation du 4-hydroxy 3'-diéthylamino éthylamino αα'-diéthylstilbène (2602 CT)



4-hydroxy 3'-amino αα'-diéthylstilbène	**7 g.**
diéthylaminochloréthane	3,5 g.

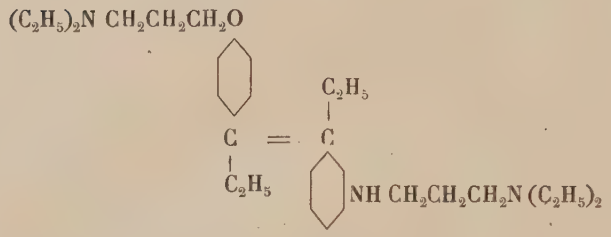
Faire recristalliser dans la méthyléthylcétone.

F : 291°. Rendement : 5 g.

Dosage N % : Calc. 6,96
Tr. 6,72

Préparation du 4-diéthylamino propoxy 3'-diéthylaminopropylamino αα'-diéthylstilbène (2599 CT)

(voir p. 42, § *d*)



4-hydroxy 3'-amino αα'-diéthylstilbène	8 g.
sodium	0,72 g.
alcool absolu	40 cm³
diéthylaminochloropropane	8,3 g.

Distiller.

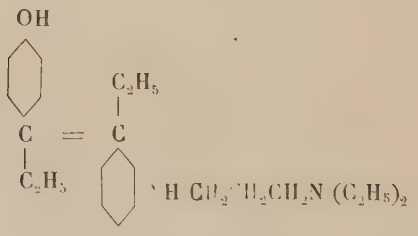
Eb : 305°/1 mm. Rendement : 8 g.

Dosage de la base :

Subst. 0,725 Calc. 2,82 cm³
Tr. 2,75 cm³

Chlorhydrate. — Faire recristalliser dans l'éther anhydre.
F : 292°.

Préparation du 4-hydroxy 3'-diéthylamino propylamino αα'-diéthylstilbène (2601 CT)

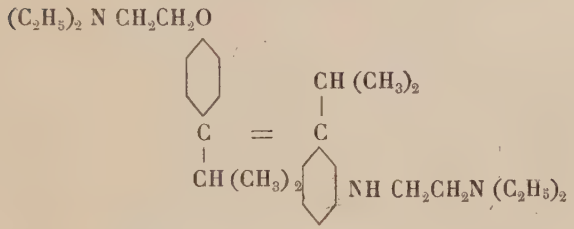


4-hydroxy 3'-amino αα'-diéthylstilbène .. 6 g.
diéthylaminochloropropane ..... 3,5 g.

Faire recristalliser dans l'alcool isopropylique.

F : 280°. Rendement : 3,5 g.
Dosage N % : Calc. 6,73
Tr. 6,67

Préparation du 4-diéthylaminoéthoxy 3'-diéthylamino éthylamino αα'- di-isopropylstilbène (2588 CT)



a) 4-*méthoxy* 3'-*nitro* α-*isopropyl désoxybenzoine* (voir p. 10, § *a*).

4-méthoxy 3'-nitro désoxybenzoine .. 50 g.
sodium ..... 5,6 g.
alcool absolu ..... 300 cm³
bromure d'isopropyle ..... 30 g.

Faire recristalliser dans l'alcool absolu.

F : 105°. Rendement : 45 g.

b) 4-*méthoxy* 3'-*amino* α-*isopropyl désoxybenzoine* (voir p. 19).

4-méthoxy 3'-nitro α-isopropyl désoxybenzoine 30 g.
alliage nickel de Raney ..... 30 g.
alcool absolu ..... 350 cm³

Hydrogène consommé, 7,4 litres. Température, 110°. Durée de la réaction, 5 heures. Pression, 80 kg. Distiller.

Eb : 132°/3 mm. Rendement : 25 g.

c) 1-(4-*méthoxyphényl*) 2-(3'-*aminophényl*) *αα'-di-isopropyl-éthanol* (voir p. 10, § *b*).

Réaction de Grignard :

bromure d'isopropyl	35 g.
magnésium	6,9 g.
éther anhydre	150 cm³

Ajouter :

4-méthoxy 3'-amino α-isopropyl désoxybenzoine	25 g.
éther anhydre	150 cm³

Faire recristalliser dans le benzène.

F : 94°. Rendement : 12 g.

d) 4-*méthoxy* 3'-*amino αα'-diméthylstilbène.*

1-(4-méthoxyphényl) 2-(3'-aminophényl) αα'-di-isopropyl-éthanol	12 g.

Chauffer au bain d'huile à 180-200° pendant 10 minutes et distiller.

Eb : 178°/2 mm. Rendement : 11 g.

e) 4-*hydroxy* 3'-*amino αα'-di-isopropylstilbène* (voir p. 9, § *e*).

4-méthoxy 3'-amino αα'-di-isopropylstilbène	10 g.
chlorhydrate de pirydine	10 g.

Faire recristalliser dans l'alcool à 90°.

F : 87°. Rendement : 8 g.

f) 4-*diéthylaminoéthoxy* 3'-*diéthylamino éthylamino αα'-di-isopropylstilbène* (voir p. 45, § *d*).

4-hydroxy 3'-amino αα'-di-isopropylstilbène ...	7 g.
sodium	0,7 g.
alcool absolu	30 cm³
diéthylaminochloréthane	7 g.

Distiller.

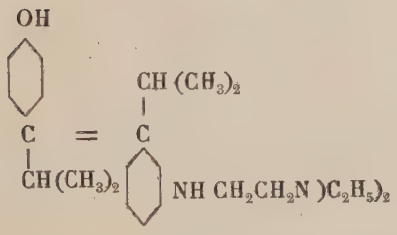
Eb : 291-293°/1 mm. Rendement : 5 g.

Dosage de la base :

Subst. 0,755 ClH N Calc. 2,80 cm³
Tr. 2,72 cm³

Chlorhydrate. — Faire recristalliser dans l'éther anhydre.
F : 265°.

Préparation du 4-hydroxy 3'-diéthylamino éthylamino αα'-di-isopropylstilbène (F : 2603 CT)



4-hydroxy 3'-amino αα'-di-isopropylstilbène 5 g.
diéthylaminochloréthane ..... 2,5 g.

Faire recristalliser dans l'alcool isopropylique.

F : 238°. Rendement : 3 g.

Dosage N % : Calc. 6,51
Tr. 6,39

CHAPITRE VI

Etude comparative des points de fusion des divers chlorhydrates des corps préparés

J'ai étudié les relations possibles entre les propriétés physiques et chimiques des dérivés homologues ayant fait l'objet de cette thèse.

En particulier j'ai voulu comparer les valeurs des points de fusion des divers chlorhydrates obtenus, en dressant les tableaux de la page 70.

Dans ces tableaux l'ensemble des corps a été classé en sept groupements principaux différents, notés de I à VII (en abcisses); cet ensemble a, comme point commun, la présence d'au moins un reste diéthylamino-éthyle.

Tableau A

Si R =	H	on obtient la	représentation	schématique 1
—	CH_3	—	—	2
—	C_2H_5	—	—	3
—	$CH(CH_3)_2$	—	—	4

Tableau B

Si, dans le cas où R = C_2H_5 on remplace le ou les groupements substituants déthylaminoéthyles (courbe 3 du Tableau A) par des groupements substituants diéthylaminopropyles, on obtient la courbe 3' du Tableau B dans lequel, pour faciliter la comparaison, est reportée la courbe 3 du Tableau A.

De l'examen du Tableau A, plusieurs conclusions ont pu être dégagées:

1° Les points de fusion des corps possédant un groupement OH sont inférieurs à ceux des corps possédant un groupement NH_2.

2° Les points de fusion des séries para sont plus élevés que ceux des séries meta.

3° Les points de fusion des séries disubstituées sur les groupement OH comme sur les groupements NH_2 sont plus élevés que ceux des dérivés monosubstitués (avec la même particularité en ce qui concerne les dérivés para et meta).

4° Les corps substitués sur le groupement NH_2 possédant un groupement OH libre ont des points de fusion plus bas que ceux dont ce groupement est bloqué aussi.

Le Tableau *B* met en évidence que :

5° Les substitutions par des chaines éthylaminées donnent des corps de points de fusion supérieurs à ceux obtenus au moyen de substitutions par des chaines propylaminées.

Enfin, d'une façon générale :

6° Les points de fusion des corps disubstitués en $\alpha\alpha'$ (carbones éthyléniques) par une fonction éthyle, sont supérieurs à tous les autres.

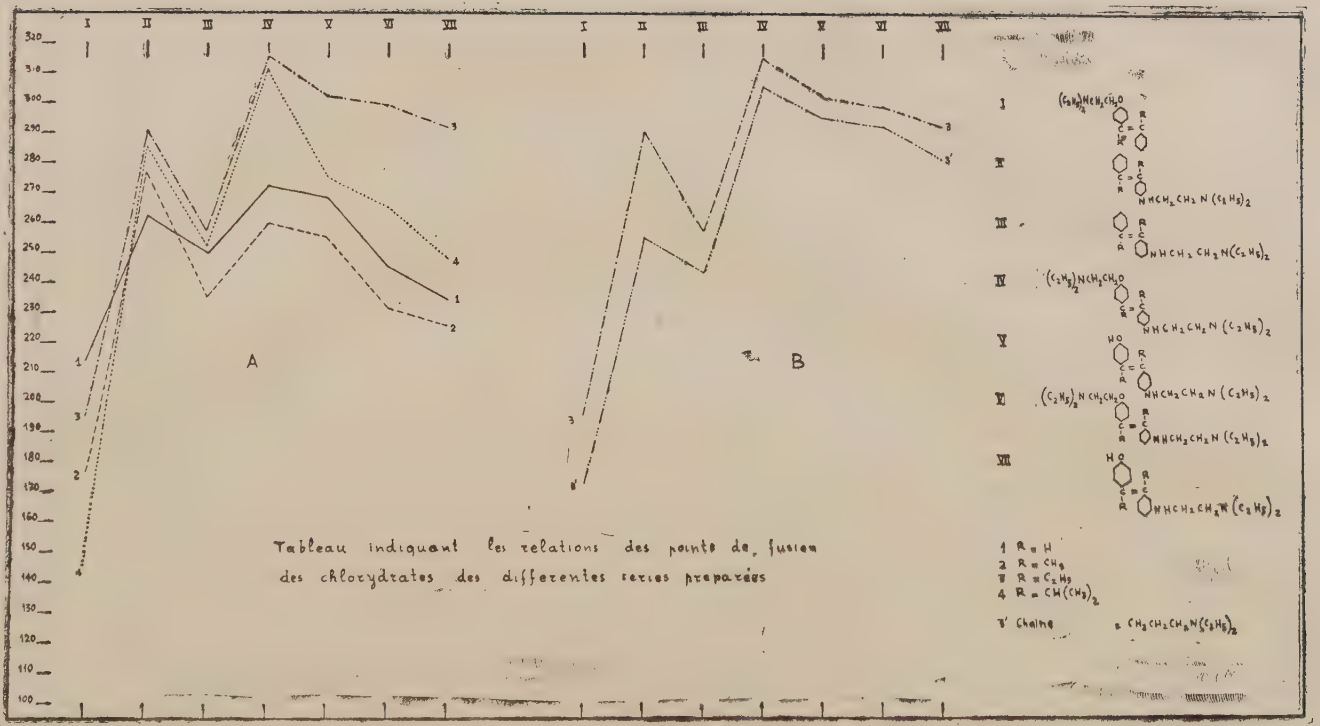


Tableau indiquant les relations des points de fusion des chlorydrates des differentes series preparées

CHAPITRE VII

Etude bactériologique

L'action des dérivés du stilbène sur les bactéries a été remarquée par plusieurs auteurs, comme je l'ai déjà noté dans l'Introduction. Il m'a donc paru intéressant d'examiner cette série de corps, à ce point de vue.

J'ai tout d'abord essayé ces produits *in vitro* sur quatre germes différents : le coli bacille (s. Monod) en milieu synthétique (39), le staphylocoque (s. Londres), le streptocoque (s. Digonnet 7) et le pneumocoque (s. Neufeld) en peptone glycosée. L'ensemencement a été fait au 1/10.000 à partir d'une culture de 24 heures. Les résultats de ces essais sont exposés dans le tableau 1, page 72.

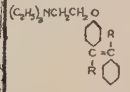
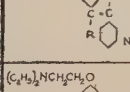
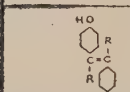
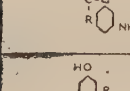
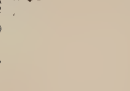
Tous les corps qui présentaient *in vitro* une activité supérieure à 1/200.000 ont été essayés *in vivo* a) sur le streptocoque hémolytique (Digonnet 7) en bouillon de 18 heures, b) sur le pneumocoque Till en bouillon sérum de 18 heures.

Pour l'expérimentation on procède de la façon suivante :

1) Dans un premier lot, on infecte des souris témoins par injection par voie intrapéritonéale de 0,5 cm³ d'une culture microbienne diluée dans une solution isotonique (liquide de Tyrode) 1/100.000.

2) Dans un deuxième lot, des souris infectées de la même façon reçoivent en plus, sous un volume de 0,5 cm³, une solution du produit à essayer, comparativement aux souris témoins qui meurent généralement en 18 heures. On note l'efficacité des produits en expérience d'après le nombre de souris traitées survivantes.

De tous les corps essayés, seuls les produits 2570 CT et 2596 CT ont montré une trace d'action *in vivo*.

FORMULE	Nº	Coli	Staphylo	Strepto	Pneumo
 R=H	2515 F	5 000	500	2000	0
R=CH_3	2485 F	10 000	100000	50 000	10 000
R=C_2H_5	2481 F	20 000	500 000	500 000	200 000
R=$CH(CH_3)_2$	2513 F	5 000	5 000	3 000	10 000
R=H	2566 CT	5.000	20 000	100.000	200 000
R=CH_3	2581 CT	5.000	10 000	20.000	20.000
R=C_2H_5	2535 CT	5.000	10.000	200 000	200.000
R=$CH(CH_3)_2$	2597 CT	10.000	20.000	50.000	500 000
R=H	2594 CT	10 000	50 000	200 000	200 000
R=CH_3	2582 CT	0	0	2 000	0
R=C_2H_5	2593 CT	20 000	20.000	100 000	50 000
R=$CH(CH_3)_2$	2598 CT	20 000	20 000	100 000	100 000
 R=H	2567 CT	20 000	50 000	200 000	200 000
R=CH_3	2570 CT	10 000	20 000	200 000	500 000
R=C_2H_5	2555 CT	10 000	50 000	1 000 000	1 000 000
R=$CH(CH_3)_2$	2575 CT	0	5 000	20 000	20 000
 R=H	2607 CT	0	10 000	5 000	2 000
R=CH_3	2569 CT	2 000	10 000	20 000	10 000
R=C_2H_5	2554 CT	10 000	20 000	500 000	500 000
R=$CH(CH_3)_2$	2574 CT	0	0	1 000	0
 R=H	2605 CT	10.000	10 000	50 000	50 000
R=CH_3	2573 CT				
R=C_2H_5	2600 CT	20.000	20 000	200 000	200 000
R=$CH(CH_3)_2$	2588 CT	0	5 000	20 000	20 000
 R=H	2606 CT	0	0	2 000	2 000
R=CH_3	2572 CT	1 000	5 000	1 0 000	2 000
R=C_2H_5	2602 CT	10 000	50 000	200 000	100 000
R=$CH(CH_3)_2$	2603 CT	2000	10 000	200 000	200 000
1 R=$O(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$	2589 CT	0	10 000	10 000	20 000
2 R'=$NH(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$	2590 CT	50	50 000	200 000	200.000
3 R''=$NH(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$	2595 CT	50	50 000	200.000	200 000
R=$O(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$ 4 R''=$NH(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$	2596 CT	50 00	50 000	200 000	50 000
R=OH 5 R''=$NH(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$	2604 CT	1000	50 000	50 000	50 000
R=$O(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$ 6 R''=$NH(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$	2599 CT	10.000	50 000	200 000	200 000
R=OH 7 R''=$NH(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$	2601 CT	5.000	20 000	200 000	500 000

CHAPITRE VIII

Etude physiologique

Activité antifibrillante des dérivés du stilbène

On appelle « antifibrillants » des agents pharmacologiques capables de prévenir ou de faire cesser la fibrillation cardiaque induite par des facteurs physiques et chimiques divers. D'une manière générale, ce sont des substances sympatholytiques qui diminuent d'une façon particulièrement intense l'excitabilité, la conductibilité et l'éréthisme du muscle cardiaque.

Jusqu'à présent, on n'en connaît qu'un petit nombre. Le type en est réalisé par les alcaloides sympatholytiques du quinquina et plus particulièrement par la quinidine utilisée en thérapeutique humaine depuis les recherches cliniques de Frey (40) et de Clerc (41). D'autres antifibrillants peu actifs sont : le Gravitol, la cocaïne, la novocaïne, le Gardénal, la nitro-glycérine, l'uréthane, l'émétine : ils présentent aussi d'autres actions cardiaques et extra-cardiaques importantes.

Le plus actif des antifibrillants synthétiques connus jusqu'à présent est le 2-diéthylaminoéthoxy diphényle, ou 1262 F (Bovet, Fourneau, Tréfouël et Strickler) (42). D'autres dérivés du diphényle possèdent cette propriété à un moindre degré.

La similitude des dérivés du stilbène et du diphényle nous a conduit à rechercher si les dérivés que nous avons préparés n'étaient pas également des antifibrillants. Ces essais nous semblaient intéressants en raison des résultats obtenus avec le 1262 F dans le traitement de l'angine de poitrine et des états préfibrillatoires [Clerc et Sterne (43), Sterne, Delamare et Lemant (44), Sterne et Delamare (45)]. En outre, selon Caval-

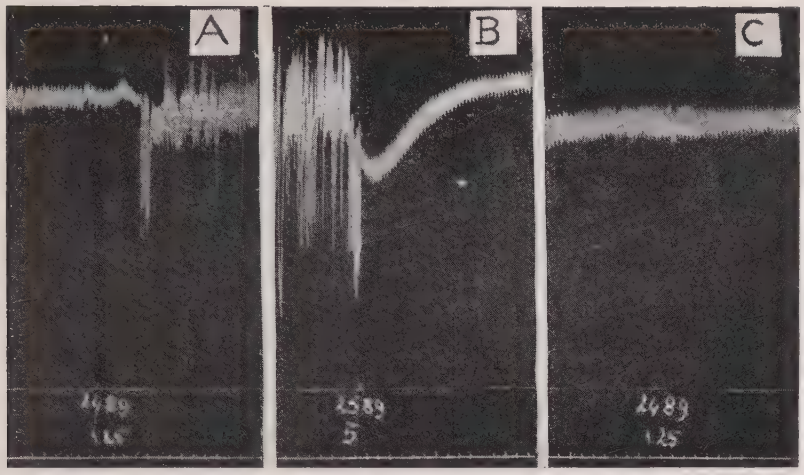
lini, le diéthylaminoéthyl 4-oxystilbène serait un corono-dilatateur 5 fois plus actif que le 1262 F.

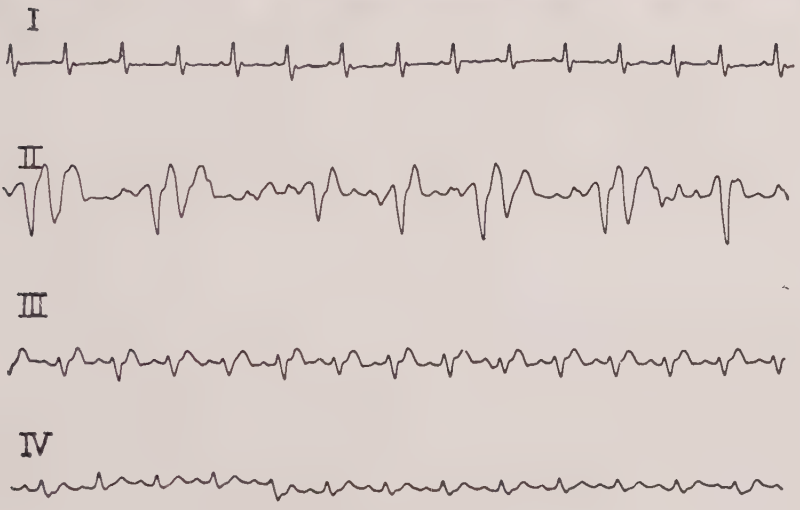
Nous avons eu recours à deux tests différents. Par le premier, nous avons estimé, sur le chien, l'action antagoniste du dérivé étudié vis-à-vis d'un agent fibrillant très actif, le diéthylaminopropyl 4-amino 4'-aminodiphénylsulfone (2489 F). Comme le mécanisme d'action de cette dernière substance est encore mal connu, ce test est essentiellement empirique. Le second test nous a permis de mesurer les modifications de la période réfractaire de l'oreillette isolée du lapin : on sait en effet que l'action antifibrillante de la quinidine est classiquement attribuée au fait que cette substance allonge la période réfractaire du myocarde et inversement, divers auteurs (pour les références voir Dawes) (47) ont montré que les substances qui augmentent la période réfractaire de l'oreillette isolée sont capables de prévenir ou d'arrêter la fibrillation provoquée par différents moyens. Nous étions donc autorisé à utiliser ce test pour mettre en évidence, indirectement, les propriétés antifibrillantes des dérivés stilbéniques.

Observations sur le chien.

Nous avons recherché si, à l'instar du 1262 F, les dérivés stilbéniques prévenaient et faisaient rétrocéder les accidents cardiaques (tachycardie, rythme nodal, flutter et fibrillation ventriculaire) consécutifs à l'injection de 2489 F (Bovet, Bovet-Nitti, Tréfouël, Beaugeard) (48). On enregistre avec la méthode ordinaire la pression carotidienne du chien anesthésié, et le tracé électrocardiographique est recueilli simultanément à l'inscription directe avec l'appareil de Duchosal. La figure 1 représente l'expérience réalisée avec un dérivé stilbénique (2589 CT) doué de cet antagonisme. L'administration intraveineuse de 2489 F avait provoqué un flutter fibrillation auriculaire avec arythmie ventriculaire complète. Une première dose de 5 mg. par kilo de 2589 CT n'améliora pas le rythme cardiaque mais l'injection d'une seconde dose identique rétablit immédiatement le rythme normal. Ce rythme ne fut plus modifié par l'administration successive de 5 mg. par kilo de 2589 CT et de 1,25 mg par kilo de 2489 F.

Il convenait d'utiliser une méthode permettant de juger





Antagonisme du 2589 CT vis-à-vis du 2489 F.
Expérience du 12. 9. 47 : chien mâle de 6 kilos. Anesthesie au chloralose.

En haut : fragment du tracé tensionnel. Temps en 10 secondes.
En bas : fragments du tracé électro-cardiographique enregistrés simultanément.

Tracé tensionnel :

A. — 1,25 mg/kg de 2489 F (I. V.) Apparition d'un rythme cardiaque irrégulier.
Entre *A* et *B* l'animal reçoit une première injection de 2589 CT (5 mg/kg) : pas d'atténuation des phénomènes toxiques.

B. — 5 mg/kg de 2 89 CT (2e inj.). Retour immédiat à un rythme régulier, hypotension transitoire.
Entre *B* et *C* troisième injection de 2589 CT (5 mg/kg).

C. — 1,25 mg/kg de 2489 F. L'injection préalable de 2589 CT (en tout 15 mg kg) a prévenu l'apparition de phénomènes cardio-toxiques.

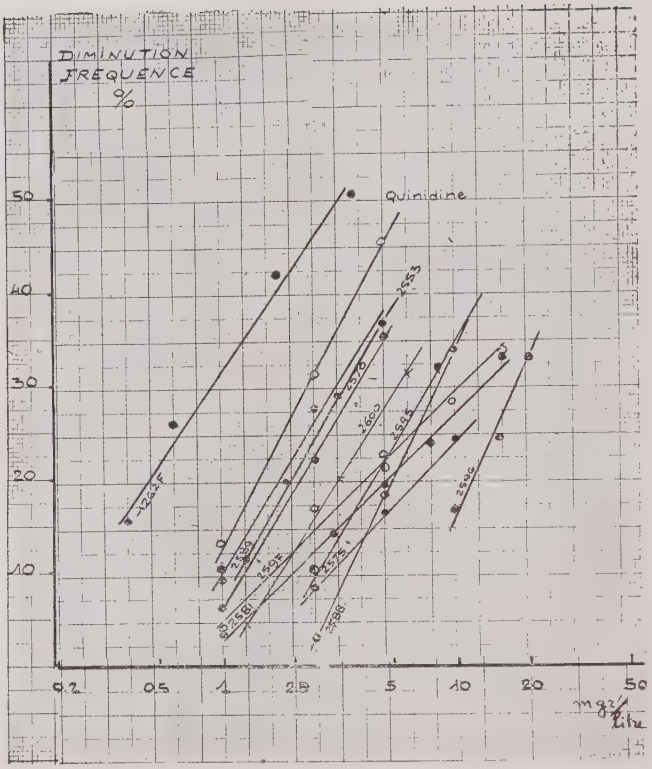
Tracé électro-cardiographique :

I. — Tracé normal.
Entre *I* et *II* : 1,25 mg/kg de 2489 F.

II. — Flutter fibrillation auriculaire avec arythmie complète.
Entre *II* et *III* : 10 mg/kg de 2589 CT.

III. — Rythme à nouveau régulier.
Entre *III* et *IV* : 5 mg/kg de 2589 CT, puis, 1,25 mg/kg de 2589 F.

IV. — Le rythme est resté régulier.



Action de quelques dérivés stilbéniques sur la période réfractaire de l'oreillette isolée du lapin.

En ordonnées, réduction en pour cent de la fréquence maxima qui suit fidèlement l'oreillette.

En abscisses, logarithme des concentrations mises en œuvre.

rapidement si un dérivé possédait un antagonisme net vis-à-vis du 2489 F permettant aussi de comparer cet effet à celui du 1262 F. A chaque injection on observe le plus souvent une chute transitoire de la pression artérielle; lorsque la pression est revenue à la normale on administre une dose de 1,25 mg. par kilo de 2489 F, dose qui, chez le chien neuf, produit toujours des accidents sévères avec arythmie complète. Si le produit étudié est peu ou pas actif, ces accidents apparaissent peu ou pas modifiés. Un antagonisme net prévient tout accident et une activité particulièrement intense réduit ou prévient complètement les troubles que produiraient deux ou trois doses de 2489 F.

Les résultats obtenus de cette façon sont consignés dans la première colonne du tableau 2, page 77. On y voit qu'une proportion assez considérable de dérivés préparés sont actifs; deux seulement (2604 CT et 2596 CT) le sont suffisamment pour s'opposer (partiellement ou totalement) à l'action de deux doses de 2489 F. Aucun ne montre l'antagonisme intense manifesté par le 1262 F.

Observations sur l'oreillette isolée du lapin.

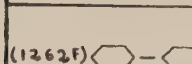
Nous avons utilisé la méthode de Dawes (47) qui permet de mesurer la période réfractaire de l'oreillette et d'en déterminer les éventuelles modifications sous l'action d'agents pharmacologiques divers.

On saigne le lapin à la carotide; l'oreillette droite est soigneusement disséquée et suspendue dans un bain de liquide de Locke oxygéné et maintenu à la température de 29° C. Son extrémité supérieure, qui émerge du bain, est fixée à une électrode d'excitation bipolaire; son extrémité inférieure est reliée à une style inscripteur par l'intermédiaire d'un fil passant sous une poulie immergée et fixée dans le bain. L'électrode d'excitation est raccordée au secondaire d'une bobine d'induction et l'oreillette est excitée par des chocs de voltage bien déterminé et de fréquence constante. Le voltage utilisé est nettement supraliminaire afin de rendre inopérantes les irrégularités toujours observées dans les courants du secondaire.

A partir d'une fréquence de 80 à 120 stimuli par minute (ce qui représente la fréquence propre des contractions de

l'oreillette) jusqu'à une fréquence de 300 à 360 stimuli par minute, l'oreillette normale répond à chaque excitation par une contraction. Lorsque la fréquence augmente encore, certains stimuli n'évoquent aucune réponse parce que l'intervalle qui sépare deux chocs est devenu inférieure à la période réfractaire du muscle auriculaire. Le stimulus qui suit un visible sur le tracé.

On détermine donc la fréquence maxima pour laquelle stimulus inefficace déclanchera une contraction plus violente l'oreillette répond parfaitement à chaque stimulus. On ajoute alors la substance étudiée au bain et, dix minutes plus tard, on fait une nouvelle détermination. Si le produit augmente la période réfractaire, on observe une réduction de la fréquence maxima pour laquelle l'oreillette répond à chaque excitation. Cette réduction est exprimée en pour cent de la fréquence maxima initiale. Tout comme Dawes (47) nous avons observé que cette réduction (exprimée en pour cent) est, dans certaines limites proportionnelle au logarithme de la concentration mise en œuvre.

FORMULE	antagonisme vis a vis du 2489 (chien chloralosé)	action sur l'oreillette isolée du lapin	Toxicités	
			DMM	DMM
(1262F)  $OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	+ + +	+ + + +	5,0	2,5
QUINIDINE	+	+ + +	25,0	20,0

Parmi les substances étudiées, une seule, le 2590 CT, n'eut aucune action sur la durée de la période réfractaire; les autres allongeaient celle-ci et leurs droites représentatives sont rassemblées dans la figure 2. Ces droites ont des pentes assez variées; elles diffèrent essentiellement les unes des autres par leur situation par rapport à l'axe des ordonnées : plus elles en sont éloignées et moins les substances correspondantes sont actives. Comme leurs pentes sont presque identiques on peut, avec une approximation satisfaisante, exprimer aussi l'activité d'une substance par la concentration nécessaire pour obtenir une réduction déterminée de leur fréquence maxima.

Activité antifibrillante et toxicité des dérivés diéthylaminoalcoylés des hydroxy- et amino-stilbènes

FORMULE	Nº	antagonisme vis à vis du 2483 (chien chloralosé)	action sur l'oreillette isolée du lapin	Toxicités DMM	Toxicités DMT
$(C_2H_5)_2NCH_2CH_2O$ R=H	2515 F	−	+	1.5	1.0
R=CH_3	2483 F	+	++	1.5	1.0
R=C_2H_5	2481 F	+	++	1.5	1.0
R=$CH(CH_3)_2$	2513 F	−	++	2.5	5.0
$NHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ R=H	2566 CT	−			
R=CH_3	2581 CT	−	+	20.0	10.0
R=C_2H_5	2553 CT	+	+++	10.0	5.0
R=$CH(CH_3)_2$	2597 CT	*	++	1.0	0.5
$NHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ R=H	2594 CT	−			
R=CH_3	2562 CT	+−			
R=C_2H_5	2593 CT	−		2.5	1.0
R=$CH(CH_3)_2$	2598 CT	−			
$(C_2H_5)_2NCH_2CH_2O$ $NHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ R=H	2567 CT	−			
R=CH_3	2570 CT	+	+++	10.0	5.0
R=C_2H_5	2555 CT	−	+	5.0	2.0
R=$CH(CH_3)_2$	2575 CT	+	+	10.0	5.0
HO $NHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ R=H	2607 CT	−			
R=CH_3	2569 CT	−			
R=C_2H_5	2554 CT	+−	++	5.0	2.5
R=$CH(CH_3)_2$	2574 CT	+	±	500	400
$(C_2H_5)_2NCH_2CHO$ $NHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ R=H	2605 CT	−			
R=CH_3	2573 CT	−			
R=C_2H_5	2600 CT	−	++	10.0	7.0
R=$CH(CH_3)_2$	2588 CT	+	++	10.0	5.0
HO $NHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ R=H	2606 CT	−			
R=CH_3	2572 CT	+			
R=C_2H_5	2602 CT	*			
R=$CH(CH_3)_2$	2603 CT	−		10.0	7.0
1 R=$O(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$	2589 CT	+	++	5.0	2.5
2 R'=$NH(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$	2590 CT	−	−	10.0	5.0
3 R''=$NH(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$	2595 CT	−	+	5.0	1.0
4 R=$O(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$ R''=$NH(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$	2596 CT	++	+	10.0	5.0
R=OH 5 R''=$NH(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$	2604 CT	+±	++	30.0	20.0
R=$O(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$ 6 R'=$NH(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$	2599 CT	−		10.0	5.0
R=OH 7 R'=$NH(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$	2601 CT	*		10.0	7.0

1) — signifie : pas d'action antagoniste.
\+ » : antagonisme vis-à-vis d'une dose de 2483 F.
++ « : antagonisme vis-à-vis de deux doses.
* La toxicité de ces produits ne nous a pas permis l'utilisation de ce test.

2) + dose de 12 mg et plus par litre.
\+ » entre 6 et 12 mg/litre.
++ » entre 3 et 6 mg/litre.
+++ » entre 1 et 3 mg/litre.
++++ » moins de 1 mg/litre.

3) DMM : dose minima mortelle exprimée en milligrammes pour 20 g. de poids du corps.
DMT : dose maxima tolérée.

Dans la deuxième colonne du tableau nous avons indiqué, en regard des produits pour lesquels cette détermination a été effectuée, leur activité estimée de cette dernière façon.

On constatera que si la majorité des dérivés stilbéniques provoque un allongement de la période réfractaire de l'oreillette du lapin, il n'y en a que trois (2553 CT, 2570 CT, 2589 CT) qui aient une activité comparable à celle de la quinine; aucun n'est aussi efficace que le 1262 F.

Discussion.

L'objet de ces essais physiologiques était d'établir si les dérivés stilbéniques étudiés possédaient une action antifibrillante et de comparer éventuellement celle-ci à celle de substances utilisées en thérapeutique. Nous avons effectivement reconnu qu'une proportion assez importante de ces corps prévient la fibrillation auriculaire avec tachyarythmie induite par le 2489 F, et que plus nombreux encore sont ceux qui prolongent, de façon notable, la période réfractaire de l'oreillette du lapin.

Si l'on compare les résultats obtenus avec les deux tests on constate que, à côté de certaines concordances, il existe des divergences. D'une façon générale, toute substance antagoniste du 2489 F prolonge aussi la période réfractaire de l'oreillette isolée, mais l'inverse n'est pas vrai. Est-ce à dire que la théorie classique qui attribue l'action antifibrillante de la quinidine à son action sur la période réfractaire du myocarde se trouve en défaut? Je ne le crois pas car le test *in vitro* est probablement plus sensible que le test *in vivo;* dans ce dernier l'intoxication imposée au cœur par la dose utilisée de 2489 F est vraisemblablement trop profonde et trop brutale pour être prévenue par une substance douée d'une activité certaine mais relativement faible telle qu'elle est décelée par le test sur l'oreillette.

Toutefois les faits sont en réalité plus complexes car il existe des substances ayant quantitativement la même action sur l'oreillette isolée (2481 F et 2513 F, 2600 CT et 2588 CT) et qui préviennent ou ne préviennent pas la fibrillation par le 2489 F. Un cas plus particulier encore est présenté par le 2596 CT et le 2574 CT qui sont plus actifs dans leur action

antagoniste vis-à-vis du 2489 F que dans leur action sur la période réfractaire de l'oreillette isolée.

Ces divergences montrent que, en dehors de leur action sur la période réfractaire de l'oreillette isolée, les dérivés stilbéniques possèdent vraisemblablement d'autres propriétés pouvant interférer avec cette action lorsqu'on étudie leur pouvoir antifibrillant *in vivo* chez le chien. Il est possible que les vitesses d'élimination ou de neutralisation soient différentes d'un dérivé à l'autre, mais d'autres hypothèses devraient également être envisagées tenant compte d'autres actions cardiaques ou extra-cardiaques possibles de ces dérivés. On sait en effet que la quinidine elle-même ralentit la conduction d'excitation (Lewis) (49), que le 1262 F dilate les coronaires Cavellini (45) et présente vis-à-vis de certains poisons cardiaques (adrénaline, chlorure de baryum, nitrate d'aconitine) un antagonosme qui n'est peut-être pas entièrement attribuable à son action sur la période réfractaire. Il ne nous est guère possible de faire un choix parmi les différentes hypothèses qui se présentent étant donné, en outre, l'ignorance dans laquelle on se trouve encore du mécanisme par lequel le 2489 F provoque la fibrillation. Il apparaît toutefois que, d'un point de vue pratique, les indications recueillies *in vivo* sont plus utiles que celles obtenues *in vitro* précisément parce qu'elles rendent mieux compte de ces facteurs divers (excrétion, actions secondaires) qui interviennent lors de toute administration médicamenteuse.

Conclusions

L'objet de ma thèse a été l'obtention d'une série de dérivés des 3- et 4-aminostilbènes et hydroxystilbènes substitués ou non sur les carbones éthyléniques.

Les méthodes générales utilisées pour la préparation de ces corps sont presque toutes des méthodes classiques de chimie organique; toutefois j'y ai apporté certaines modifications qui m'ont permis soit d'améliorer les rendements, soit de rendre ces méthodes plus spécifiques des préparations envisagées.

C'est ainsi que pour l'application de la réaction de Friedel-Craft à la préparation des dérivés du 4'-aminostilbène, j'ai pu augmenter considérablement les rendements en ayant recours à une forte agitation et au refroidissement extérieur (p. 17). Pour cette même réaction appliquée à la série de la 4'-nitro-4-méthoxydésoxybenzoïne (p. 38) j'ai été amené à choisir comme solvant le nitrobenzène : celui-ci forme, avec le chlorure d'aluminium, des complexes intermédiaires plus stables que le chlorure d'aluminium lui-même et, de plus, constitue un véritable solvant du chlorure d'aluminium dont les molécules s'y trouvent à un état de dispersion tel que le contact du chlorure d'aluminium avec les divers réactifs est aussi parfait que possible; l'homogénéité de la réaction évite la formation des résines, fréquente dans la réaction de Friedel-Craft.

Par ailleurs, j'ai définitivement choisi l'acide acétique comme solvant de mes réductions catalytiques au nickel de Raney (p. 21). J'ai expliqué l'augmentation des rendements observés par la possibilité de la formation d'une petite quantité d'hydrogène naissant due à une réaction secondaire entre le nickel et l'acide acétique.

J'ai cherché ensuite les relations pouvant exister entre les

propriétés physiques et chimiques des dérivés homologues des séries étudiées, en particulier j'ai établi les courbes des Points de Fusion des chlorhydrates des divers termes. Certaines conclusions se sont nettement dégagées.

Aucun des corps essayés n'a fait preuve d'une activité anti-bactérienne suffisante pour justifier une expérimentation plus poussée.

Activité et structure chimique.

Seuls les tests réalisés *in vivo* sont assez nombreux pour permettre de tenter des rapprochements entre activité et structure chimique. D'après ce que nous venons de voir, cette activité correspond vraisemblablement, non pas à une action bien déterminée, mais à un ensemble d'actions dont on ne connaît que la résultante. C'est donc avec de sérieuses réserves que j'attirerai l'attention sur quelques relations assez apparentes.

En somme, mon hypothèse de départ, basée sur l'analogie de structure des dérivés du diphényle et de ceux du stilbène, s'est trouvée, dans une certaine mesure, confirmée puisqu'une forte proportion de dérivés stilbéniques présente des propriétés antifibrillantes. Comme ils contiennent tous deux noyaux aromatiques et au moins un groupement basique, ils répondent à la condition très générale fixée par Dawes (47) pour les substituts de la quinidine : présence d'un noyau aromatique et d'un groupement basique.

Tout comme l'activité oestrogène, l'activité antifibrillante apparaît liée, dans le groupe des dérivés étudiés, aux radicaux alcoylés fixés sur les carbones éthyléniques, puisqu'aucun des dérivés non substitués en cet endroit ne s'est révélé actif. La nature du radical alcoyle varie cependant avec la série étudiée.

D'autre part, la position du reste dialcylamino alcylacoxy ou amino, s'est révélée importante. Les dérivés en position meta sont moins actifs que leurs homologues en position para : si, comme dans la série N° un seul des noyaux benzéniques possède un substituant, et que ce substituant soit en position meta, tous les termes sont inactifs. Si l'autre noyau (série et série) porte un groupement para, certains termes de la série peuvent alors être actifs.

Enfin, la longueur de la chaîne alcoylée comprise dans le reste fixé sur le noyau aromatique détermine parfois un accroissement de l'activité, comme le montre la comparaison entre le 4-hydroxy 4'-diéthylamino *éthylamino* αα'-diéthylstilbène (2554 CT) et le 4-hydroxy 4'-diéthylamino *propylamino* αα'-diéthylstilbène (2604 CT), et entre le 4-diéthylamino *éthoxy* 4'-diéthylamino-*éthylamino* αα'-diéthylstilbène (2555 CT) et le 4-diéthylamino *propoxy* 4'-diéthylamino *propylamino* αα'-diéthylstilbène (2596 CT).

Quoi qu'il en soit, plusieurs dérivés sont apparus assez intéressants pour légitimer éventuellement une étude plus détaillée de leur action sur la circulation en général et la contraction cardiaque en particulier. Ce sont le 2604 CT et le 2696 CT qui, moins actifs que le 1262 F, sont aussi moins toxiques. Je retiendrai également le 2574 CT dont la toxicité s'est révélée particulièrement faible.

BIBLIOGRAPHIE

1. DODDS, GOLDBERG et col. — Nature, 141, 247 (1938).
2. BROWNLEE, COPP et col. — Biol. J., 37, 572 (1943).
3. FAULKNER. — Lancet, 1, 38 (1943).
4. HEINEMANN. — J. Lab. Clin. Med., 29, 254 (1944).
5. R. KUHN et col. — B., 76, 405 (1943).
6. P. RUGLI. — Helv. chim. Acta, 19, 996 (1936).
7. M. RUBIN. — J. Am. Chem. Soc., 66, 1948 (1944).
8. H. STRICKLER. — Thèse de Doctorat Univ. Paris (1938).
9. J. DRUEY. — Thèse de Doctorat Univ. Paris (1936).
10. V. HAHN. — Thèse de Doctorat Univ. Paris (1938).
11. H. MEYER. — M., 22, 427.
12. MEISENHEIMER et JOCHELSON. — A., 355, 291.
13. TIEMANN et SCHMIDIT. — B., 29, 906 (1896).
14. ORGANIC SYNTHESES. — Vol. XII, p. 52.
15. GRIGNARD. — C., 11, 623 (1901).
16. WILD et BIGGERSTOF. — J. Am. Chem. Soc. (67), 792 (1945).
17. VINZENZ PREY. — B., 74, 1219 (1941).
18. HEWITT, LESCOCK, PEPO. — Soc., 101, 605-609 ( ).
19. GOLUBEW. — B., 11, 1939 (1878).
20. PETRENKO et KRITSCHENKO. — B., 25, 2242 (1892).
21. WEDEKING. — A., 378, 275.
22. FRIEDEL et CRAFT. — Ann. Chim. (6), 1, 449 (1884).
23. THIELE et DIMROTH. — A., 305, 114 (1899).
    R. FUSON et S. SCOTT. — J. Am. Chem. Soc., 64, 2153 (1942).
24. WISLICENUS et L. KAUFMANN. — B., 28, 1325 (1895).
25. JACOBS, HEIDELBERGER. — Am. Soc., 39, 1437.
26. R. PAUL. — Bull. Soc. Chim. (7), 296 (1940).
27. S. KIRKWOOD et P. H. PHILLIPS. — J. Am. Chem. Soc., 69,934
28. S. BERKMANN, MORRELL, EGLOFF. — Catalysis, pp. 369 et 556.
29. BORSCHE. — B., 42, 3596 (1909).
30. E. FOURNEAU, G. SANDULESCO. — Bull. Soc. Chim. ( ), 41, 450 (1927).
31. SALKOWSKI. — B., 17, 107 (1884).
32. WIDMANN. — B., 22, 32 (1888).
33. GABRIEL, BORGMANN. — B., 16, 2064 (1883).
34. P. PFEIFER. — B., 48, 1793 (1905).
35. Th. WEHYL. — Les méthodes de la chimie organique, tome II, p. 365.
36. GUSTAVSON. — B., 16, 784 (1883).
37. G. KRANZLEIN. — Aluminium chlorid in der org. Chemie, p. 12 (1932).
38. STOCKHEUSEN et L. GATTERMANN. — B., 35, 3521 (1892).

39. LWOFF, NITTI et Mme J. TREFOUEL. — Ann. Inst. Past., 67, 173 (1941).
40. FREY. — Berl. Kl. Woch., 417; pp. 450 et 843 (1918).
41. CLERC et PEZZI. — Paris Médical, 41, 440 (1921).
42. BOVET, FOURNEAU, TREFOUEL et STRICKLER. — Arch. intern. Pharmac., 62, 234 (1939).
43. CLERC et STERNE. — Presse Méd., p. 1517 (1939).
44. STERNE, DELAMARE et LEMANT. — Presse Méd., p. 76 (1946).
45. STERNE ET DELAMARE. — Gaz. Méd. fr., 53, p. 123 (1946).
46. CAVALLINI. — Il Farmaco, 1, 11 (1946).
47. DAWES. — Brit. J. Pharmacol., 1, p. 90 (1946).
48. BOVET, BOVET-NITTI, TREFOUEL et BEAUGEARD. — C. R. Ac. Sc., 222, 1520 (1946).
49. LEWIS. — Amer. J. Med. Sci., 163, 781, 164, 1 (1922).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

PARTIE CHIMIQUE

Chapitre Premier. — Série des dérivés du 4-hydroxystilbène, substitués ou non 5

Chapitre II. — Série des dérivés du 4'-aminostilbène, substitués ou non 17

Réaction de Friedel-Craft 17
Réduction catalytique par le nickel de Raney 18

Chapitre III. — Série des dérivés du 3'-aminostilbène, substitués ou non 33

Chapitre IV. — Série des dérivés du 4'-hydroxy 4'-aminostilbène, substitués ou non 42

Chapitre V. — Série des dérivés du 4-hydroxy 3'-aminostilbène, substitués ou non 56

Chapitre VI. — Etude comparative des points de fusion des divers chlorhydrates des corps préparés 68

PARTIE PHYSIOLOGIQUE

Chapitre VII. — Etude bactériologique 71

Chapitre VIII. — Etude physiologique 73

CONCLUSIONS 80

BIBLIOGRAPHIE 83

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Relations entre Constitution chimique et Activité dans quelques Séries d'antimalariques

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le *19*

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CABANNES

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

J. SARRAUH

ACHEVE D'IMPRIMER
LE 11 OCTOBRE 1947
SUR LES PRESSES DE J. PEYRONNET et Cie
IMPRIMEURS-EDITEURS
33, RUE VIVIENNE, PARIS-2e
Ateliers de Joigny (Yonne)

C. O. L. 31.0086
Dépôt légal : 4e Trimestre 1947